



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Doença Autoimune do Ouvido Interno**

Catarina Dantas Soares

---

**Maio'2018**



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

## **Doença Autoimune do Ouvido Interno**

Catarina Dantas Soares

**Orientado por:**

Dr. Marco Alveirinho Simão

---

**Maio'2018**

## **Abstrat**

Autoimmune hearing loss is a rare kind of sensorineural hearing loss. It is characterized by the presence of an asymmetrical and bilateral sensorineural hearing loss, with a progressive onset in weeks to months. It is associated with a systemic autoimmune disease in 15-30% of the patients. Vestibular symptoms, such as vertigo, generalized imbalance or ataxia, may be present. The clinical suspicion is the most important factor for autoimmune hearing loss diagnosis. Current therapies are mainly based on empiric clinical data gathered during the past few decades. The positive response to immunosuppressive treatments has been seen as the key therapy to immune-mediated inner ear disease.

The aim of this literature review is to contribute to an early identification of this condition and to the definition of proper treatments for this disease, as this is a reversible sensorineural hearing loss subtype.

**Keywords:** Autoimmune Diseases; Sensorineural Hearing Loss, Autoimmune Inner Ear Disease, Diagnostic Tests, Immunosuppressive Therapy.

## **Resumo**

A perda auditiva autoimune é uma forma rara de hipoacusia neurosensorial. Caracteriza-se pela presença de hipoacusia do tipo neurosensorial, bilateral e assimétrica, geralmente de instalação progressiva durante semanas a meses, associada a uma doença autoimune sistémica em 15-30% dos casos. Sintomas vestibulares como vertigem, desequilíbrio ou ataxia, podem também estar presentes. A suspeita clínica é o fator mais importante para o diagnóstico da doença autoimune do ouvido interno. A maioria do tratamento instituído atualmente baseia-se em dados clínicos empíricos recolhidos nas últimas décadas. A resposta positiva à terapia imunossupressora tem sido implicada como a característica central da doença autoimune do ouvido interno.

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão que facilite a identificação precoce desta condição e permita uma instituição adequada do tratamento, uma vez que esta é uma forma de perda auditiva neurosensorial potencialmente reversível.

**Palavras chave:** Doença autoimune, Hipoacusia neurosensorial, Doença Autoimune do ouvido interno, Exames Diagnósticos, Tratamento Imunossupressor.

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

# Índice

<b>Lista de abreviaturas</b> .....	<b>3</b>
<b>Introdução</b> .....	<b>4</b>
Definição.....	4
<b>Epidemiologia</b> .....	<b>5</b>
<b>Imunidade do Ouvido Interno</b> .....	<b>6</b>
<b>Etiopatogenia</b> .....	<b>6</b>
Resposta imune celular .....	8
Resposta imune humoral .....	8
<b>Manifestações clínicas</b> .....	<b>10</b>
<b>Diagnóstico</b> .....	<b>11</b>
O que há de novo na DAIIOI .....	16
<b>Tratamento</b> .....	<b>16</b>
Corticóides .....	17
Imunossupressão Não-Esteroide .....	18
Agentes citotóxicos .....	18
Agentes biológicos .....	6
Implantação Coclear .....	19
Plasmaferese .....	22
Perspetivas futuras na terapia DAIIOI.....	22
<b>Agradecimentos</b> .....	<b>23</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>24</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DAIOI	Doença Autoimune do Ouvido Interno
HNBRP	Hipoacusia neurosensorial bilateral rapidamente progressiva
HNP	Hipoacusia Neurosensorial
dB	Decibéis
HLA	Antigénio Leucocitário Humano
SMV	Veia Espiral Modiolar
HSP 70	Heat shock protein 70
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
NF- $\kappa$ B	Fator nuclear kappa B
IFN- $\gamma$	Interferão gama
ISSNHL	Surdez neurosensorial súbita idiopática
DM	Doença de Ménière
IL	Interleucina
ANA	Anticorpos antinucleares
ANCA	Anticorpo anti-citoplasma neutrófilos
FR	Fator Reumatóide
Anti-dsDNA,	Anticorpo anti-DNA de dupla cadeia
Anti-SSA / B	Anticorpo contra antígenos nucleares SS-A e SS-B
FTA-abs	Teste de absorção de anticorpo de treponema fluorescente
VS	Velocidade de Sedimentação
RM	Ressonância Magnética
PET	Tomografia por emissão de positrões
ECA	Enzima Conversora da Angiotensina
Ev	Endovenoso
Sc	Subcutâneo
MTX	Metotrexato
PMP	Plasmaferese
NAC	N-acetilcisteína
LNAC	L-N-acetilcisteína

## **INTRODUÇÃO**

A doença autoimune do ouvido interno (DAIOI) é uma entidade rara, que foi descrita pela primeira vez em 1979, mantendo-se, contudo, ainda hoje uma doença desafiante.

Em 1958, Lehnard foi o primeiro a sugerir que alguns dos casos de hipoacusia neurossensorial súbita bilateral e rapidamente progressiva (HNBRP) que observou nos seus pacientes estariam relacionados com a produção de anticorpos contra antígenos da cóclea. No ano seguinte, Kikuchi descreveu casos de hipoacusia referida a um ouvido após cirurgia no ouvido contralateral, levando-o a propôr que na sua etiologia estivessem envolvidos fenómenos autoimunes. Mais tarde, em 1974, Schiff and Brown, consideraram a hipótese por detrás da HNBRP estivesse uma vasculite autoimune, após constatarem melhoria da audição destes pacientes com terapêutica com hormonas adrenocorticotróficas.<sup>1,2,3</sup>

A primeira descrição de surdez autoimune foi-nos apresentada por Brian McCabe, e data já de 1979. Com base numa coorte de 18 pacientes, McCabe definiu esta nova entidade clínica como sendo a perda auditiva do tipo neurossensorial, flutuante, geralmente bilateral, mas assimétrica, de instalação progressiva no decorrer de semanas ou meses que tem como característica particular responder à imunossupressão terapêutica. McCabe destacou ainda o facto desta patologia ser uma das poucas causas de hipoacusia potencialmente reversível, com necessidade de um alto índice de suspeição para que se faça um diagnóstico precoce e se dê início ao tratamento adequado. Segundo as evidências sugerem, um atraso no tratamento superior a três meses pode mesmo levar a perda auditiva permanente.<sup>1,4</sup>

## **DEFINIÇÃO**

Define-se hipoacusia como a percepção da diminuição da acuidade auditiva. Esta é classicamente dividida em hipoacusia de condução, neurossensorial ou mista. Para as distinguir podemos recorrer à acumetria, através da prova de Rinne e da prova de Weber ou, alternativamente à avaliação audiométrica tonal.<sup>2,5,6</sup>

Como referido, a doença autoimune do ouvido interno é uma forma de perda auditiva neurossensorial que responde à terapêutica imunossupressora. É associada a uma doença autoimune sistémica em até 30% dos pacientes.<sup>1,7,8</sup>

Na ausência de um marcador fiável para o diagnóstico de DAIOI esta é definida com base numa apresentação clínica concordante, após exclusão de outras causas conhecidas e mais prováveis de surdez neurossensorial, apoiada posteriormente por uma resposta positiva à terapia com corticosteroides.

A descrição original de McCabe afirma que o tempo de progressão da doença durante semanas ou meses é o melhor indicador diagnóstico de DAIOI, contrastando com perdas auditivas com evolução em horas ou dias, como ocorre em casos de etiologia viral, ou de anos, mais típico da presbiacusia.<sup>7</sup>

A DAIOI pode ainda ser definida como primária quando a patologia é restrita ao ouvido interno ou secundária quando faz parte de um quadro clínico de uma doença autoimune sistémica. A Figura 1 fornece uma lista das doenças autoimunes sistémicas associadas a DAIOI. A frequência exata e os fatores de risco para o desenvolvimento de DAIOI no contexto de doenças sistémicas autoimunes são ainda desconhecidos.<sup>1,2,7</sup>

Embora não hajam critérios uniformemente aceites para diagnosticar DAIOI, usa-se frequentemente como definição a perda auditiva neurossensorial bilateral de 30 dB ou mais em qualquer frequência, com evidência de progressão em pelo menos um ouvido em dois audiogramas, realizados com o mínimo de 3 meses de intervalo. A progressão da perda auditiva é caracterizada, por sua vez, pela mudança de  $\geq 15$ dB numa frequência, 10 dB em duas ou mais frequências consecutivas ou uma alteração considerada significativa no score de discriminação.<sup>1,2</sup>

## **EPIDEMIOLOGIA**

A verdadeira incidência da surdez autoimune não é conhecida dada a atual ausência de um teste diagnóstico específico, no entanto estima-se que seja de 1: 5000-10000/ano, representando apenas menos de 1% de todos os casos de défice auditivo. É mais frequente no sexo feminino, tal como a generalidade das doenças autoimunes e tem um pico de incidência entre os 20 e 50 anos sendo incomum na infância.<sup>1,3,9,10</sup> Num estudo feito por Hudges et al, mulheres na faixa etária entre os 17 e os 42 anos representavam 65% dos casos. Do número total de pacientes cerca de 20% apresentavam sinais de doença autoimune sistémica.<sup>3</sup>

Há relatos de que determinados subtipos de antígeno leucocitário humano (HLA) se associam à DAIOI. Isto levanta a possibilidade desta patologia apresentar algum grau de predisposição genética.<sup>1</sup>

## **IMUNIDADE DO OUVIDO INTERNO**

Desde a primeira descrição de McCabe, o apoio ao esclarecimento desta doença tem sido crescente.

Já foi provado que o ouvido interno tem imunidade.<sup>11,12</sup> O ouvido interno é dotado de uma barreira hemato-labiríntica que o separa da circulação sanguínea.<sup>13,14</sup>

Após a injeção de antígenos no ouvido interno, ocorre uma resposta imune celular e humoral caracterizada por infiltração celular, inflamação com lesão coclear e aumento de produção local de anticorpos. O saco endolinfático está intimamente relacionado com este processo, particularmente na DAIOI, uma vez que a sua destruição experimental reduz de forma significativa a resposta antigénica. No entanto, e apesar do saco endolinfático conter células imunocompetentes, como macrófagos e linfócitos B e T, supõe-se que a resposta imune decorre após migração de leucócitos pela veia espiral modiolar (SMV) e das vénulas adjacentes à escala timpânica, com ativação de células endoteliais, e consequente expressão de moléculas de adesão e recrutamento de mais células da circulação. O saco endolinfático tem apesar disto um papel importante no processamento da imunidade no ouvido interno.<sup>3,13,14</sup>

O sistema imunológico nem sempre tem efeitos nefastos, e é crítico na defesa contra infeções. No entanto, a nível celular, o ouvido interno tem uma capacidade de reparação e regeneração limitada, e uma interrupção dos mecanismos de regulação do sistema imunitário pode causar lesões catastróficas.<sup>3</sup>

## **ETIOPATOGENIA**

Existem mecanismos autoimunes implicados em diferentes patologias do sistema auditivo, da mesma forma que ocorrem doenças autoimunes sistémicas com afeção do sistema vestibular e coclear (Figura 1). As características clínicas destas doenças variam quanto à unilateralidade ou bilateralidade, características de início, envolvimento auditivo versus envolvimento vestibular e resposta ao tratamento.

Doenças do aparelho auditivo com características imunológicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Condrite auricular</li> <li>Policondrite recidivante</li> <li>Timpanoesclerose</li> <li>Salpingite autoimune (trompa Eustáquio)</li> <li>Otosclerose</li> <li>Otite média secretória</li> <li>Otite média necrotizante</li> <li>Colesteatoma</li> <li>Doença autoimune do ouvido interno</li> <li>Doença de Ménière</li> <li>Vasculite coclear</li> </ul>
Doenças autoimunes sistêmicas associadas à DAIOI	<ul style="list-style-type: none"> <li>Miastenia Gravis</li> <li>Tiroidite de Hashimoto</li> <li>Síndrome de Goodpasture</li> <li>Doença de Behçet</li> <li>Sarcoidose</li> <li>Granulomatose com poliangéite</li> <li>Poli-dermatomiosite</li> <li>Síndrome de Guillain-Barré</li> <li>Doença de Crohn</li> <li>Colite Ulcerativa</li> <li>Esclerose Múltipla</li> <li>Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada</li> <li>Síndrome de Cogan</li> <li>Síndrome de Susac</li> <li>Síndrome anfifosfolipídico</li> <li>Artrite Reumatóide</li> <li>Pericondrite Recidivante</li> <li>Lúpus Sistémico Eritematoso</li> <li>Vasculite Sistémica</li> <li>Panarterite Nodosa</li> <li>Síndrome de Sjögren</li> <li>Esclerose Sistémica</li> </ul>

**Figura 1: Doenças do aparelho auditivo com características imunológicas e Doenças autoimunes sistêmicas associadas à DAIOI.**

Adaptado de Acta Oto-Laryngologica (2006) 126:1012-1021

A patogênese da DAIOI não está totalmente compreendida. Existem várias teorias que tentam explicar a origem desta autoimunidade: *Bystander damage*, reação cruzada, mecanismo de intolerância, fatores genéticos.<sup>2,15</sup>

Dado que não é viável a realização de biópsia diagnóstica ao ouvido interno humano, os modelos animais têm-se mostrado fundamentais na compreensão da etiopatogenia desta patologia.

Quer a imunidade inata quer o sistema imune adaptativo estão envolvidos na lesão do ouvido interno, sendo responsáveis pelas alterações histológicas encontradas nestes pacientes. Estas incluem lesão do órgão de Corti, degeneração neural, hidrópsia endolinfática, lesão da estria vascular, osteogênese e fibrose da espira basal da cóclea e do saco endolinfático.<sup>2,8</sup>

## **Resposta imune celular**

O envolvimento das células T CD4+ auto-reactivas contra péptidos existentes no ouvido interno na DAIIOI, já foi bem estabelecido.

Hashimoto et al. demonstraram que quando se expõe camundongos previamente sensibilizados, a homogeneizados do ouvido interno ocorre aumento da expressão de IL-1 $\beta$  libertada por macrófagos na cóclea favorecendo a diferenciação Th1, capaz de perpetuar a resposta inflamatória através da produção de IFN- $\gamma$ .

Pensa-se que o início da reação antigénica se dê no saco endolinfático com a libertação de um mediador como IL-1a, IL-2, TNF- $\alpha$  e NF-kB, e outras citocinas essenciais na iniciação e amplificação da resposta imune. Um dos desafios tem sido identificar quais os péptidos específicos presentes na cóclea que conduzem a esta resposta mediada pelas células T. Um candidato proposto é a *cochlin*, uma proteína de matriz extracelular intensamente, e, na verdade, quase exclusivamente expressa, no ouvido interno, no limbo espiral e no ligamento espiral.<sup>2,16</sup>

Neste seguimento, Solares CA et al. através de um estudo experimental verificaram que após a imunização de camundongos com *cochlin* ou após a transferência de células Th1 CD4 + ativadas era possível recriar a perda auditiva do tipo neurossensorial causada por autoimunidade. Estes resultados apoiam tanto o envolvimento das células T na perda auditiva autoimune, como o facto da *cochlin* ser um provável antigénico alvo do ouvido interno.<sup>2,16</sup>

Também Zhou et al. comprovaram o papel das células T na DAIIOI quando, ao tratarem camundongos com células tronco derivadas de tecido adiposo humano (que ao formarem células Treg secretoras de IL-10 são capazes de suprimir a resposta Th1) observaram melhoria da capacidade auditiva.<sup>17</sup> A expressão anormal de células T foi também já demonstrada em humanos.

Mais recentemente foram realizados estudos usando a metodologia de ELISPOT (enzyme-linked immunospot), que avalia a quantidade de células T presentes no sangue periférico capazes de produzir IFN- $\gamma$  em resposta a homogeneizados de tecido do ouvido interno, que concluiu que 25% dos pacientes têm frequência aumentada destas células.<sup>4,19</sup>

## **Resposta imune humoral**

Aproximadamente 70% dos pacientes com perda auditiva autoimune de etiologia desconhecida contêm autoanticorpos contra constituintes do ouvido interno. Respostas do tipo II e do tipo III foram implicadas na patogénese da perda auditiva em modelos

animais. A estria vascular, fibrócitos e células de suporte são os alvos preferenciais desses autoanticorpos.<sup>1,2,4</sup>

Na tabela 1 e 2 é possível observar um conjunto de autoanticorpos presentes em indivíduos portadores de DAIOI.

**Tabela 1: Antígenos sugestivos de serem alvo da produção de autoanticorpos, específicos da DAIOI**

**Autoanticorpos específicos**

Colagénio tipo II  
 Colagénio tipo IX  
 DEP-1/CD 148  
 Proteína mielínica P0  
 KHRI-3  
 Raf-1  
 Beta-actina  
 Beta-tectorina  
 Conexina 26

Adaptado de Curr Opin Neurol 19:26–32.

**Tabela 2: Autoanticorpos não-específicos e a sua prevalência em distúrbios do ouvido interno imunomediadas.**

Autoanticorpos não-específicos	Prevalência
Anticorpos antinucleares	18 – 43 % - DAIOI e ISSMHL
Anticorpo anti-citoplasma neutrófilos (ANCA)	Um caso reportado - DAIOI
Anticorpo anti-célula endotelial	47-53% - ISSNHL
Fator reumatoide (FR)	12% - ISSNHL
HSP 70 ( <i>heat shock protein 70</i> )	22-89% - DAIOI e DM
Anticorpo anti-fosfolípido/anti-cardiolipina	53% - ISSNHL
Anticorpo anti-tiroideus	22% ISSNHL

Adaptado de Curr Opin Neurol 19:26–32.

A técnica de Western Blot foi proposta para a pesquisa de autoanticorpos, sendo o anticorpo anti-HSP 70 (*heat shock protein 70*) dirigido contra o antígeno de 68 kDa de peso molecular o melhor estudado. Contudo, alguns autores já demonstraram que a expressão dos mesmos não está diretamente relacionada com a patogénese da DAIOI, podendo, apesar disso, ser um marcador de atividade da doença e da capacidade de resposta ao tratamento (tabela 3). Mais tarde outras proteínas com 68 kDa, (proteína 2 de transplante de colina - CTL2) foram identificadas como potencial alvo da perda de audição induzida por anticorpos.<sup>1,20,21</sup>

**Tabela 3: Relação do resultado de Western Blot para o AnNti-Hsp70 com a resposta á corticoterapia em 61 pacientes com DAIOI.**

Western Blot	Resposta à corticoterapia		
	+	-	S/ rx
+	14	11	7
-	5	12	8
Indeterminado	2	2	-

Adaptado de Jackler R, Brackmann D, 2004:640

Testes específicos para o diagnóstico de distúrbios imunológicos do ouvido interno (teste de transformação de linfócitos, imunofluorescência indireta e Western Blot) são muito laboriosos para se realizar rotineiramente na prática clínica e atualmente são usados sobretudo como ferramentas de investigação científica.<sup>4</sup>

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O quadro clínico habitualmente apresenta-se como hipoacusia neurosensorial, unilateral ou, na maioria das vezes bilateral, assimétrica e progressiva ao longo de semanas ou meses, sendo frequente relatos de flutuações da acuidade auditiva. A DAIOI pode mesmo progredir para surdez se não se fizer um diagnóstico precoce e um tratamento atempado.<sup>8,10</sup>

A avaliação audiológica geralmente comprova comprometimento bilateral, mesmo quando o doente se apresenta com queixas unilaterais.<sup>2,7</sup>

Os sintomas vestibulares, presentes em 50-80% dos pacientes, podem tornar difícil o diagnóstico diferencial com a doença de Ménière, e consistem em desequilíbrio generalizado, ataxia, intolerância ao movimento, vertigem posicional e vertigem episódica, acufeno e plenitude auricular. A ocorrência de acufeno é um fator preditivo sensível de recorrência eminente. Alguns autores defendem que qualquer paciente diagnosticado com doença de Ménière unilateral com sintomas no ouvido contralateral deve ser submetido a um tratamento para uma etiologia autoimune.<sup>2,10</sup>

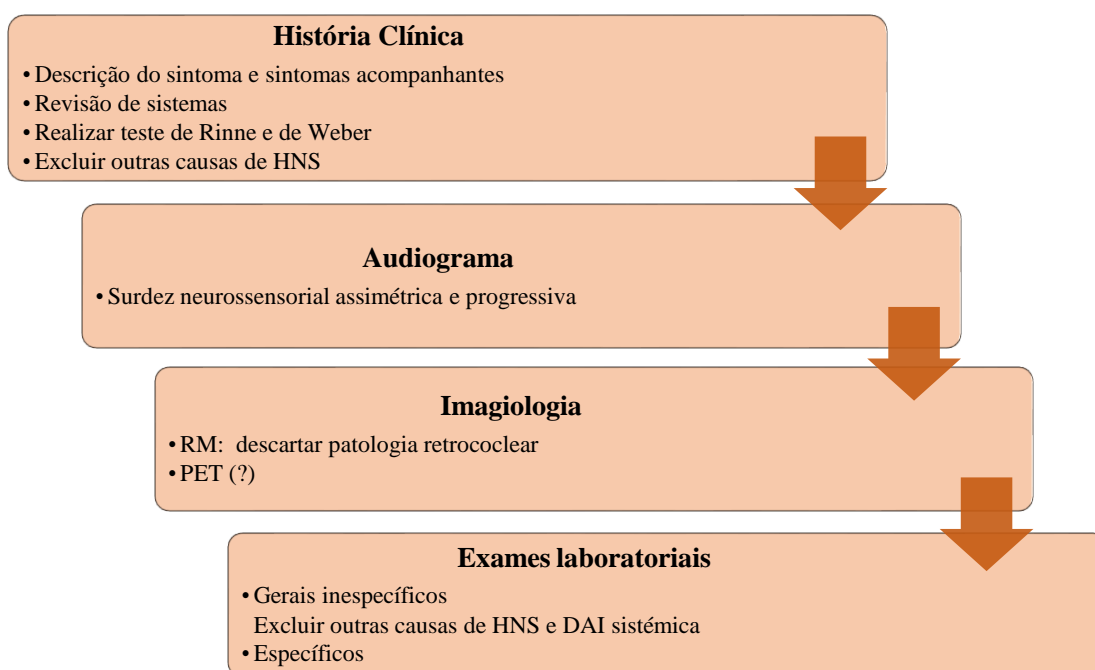
Cerca de 15% a 30% dos doentes com HNSRP tem, ou irão ter uma doença autoimune sistêmica, como por exemplo, Poliarterite Nodosa, Granulomatose de Wegener, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatóide, Esclerose Múltipla, Colite Ulcerosa ou Síndrome de Cogan, sendo a anamnese importante para fornecer dados em relação à eventual existência de alguma destas doenças.<sup>3</sup>

O exame físico do aparelho auditivo é geralmente normal.<sup>3,10</sup>

## DIAGNÓSTICO

A maioria dos pacientes com DAI OI é inicialmente avaliada por um otorrinolaringologista que comumente acaba por solicitar o apoio da reumatologia dá apoio ao diagnóstico e à monitorização do tratamento imunossupressor a que estes doentes são submetidos.<sup>1,2</sup>

O diagnóstico é difícil e com frequência baseia-se na existência de uma história clínica compatível, surdez neurosensorial progressiva em exames audiométricos periódicos, na resposta positiva à terapêutica imunomoduladora e na exclusão de outras patologias mais prevalentes.<sup>9,10,22</sup> Na Fig. 2 é proposta uma abordagem de diagnóstico passo a passo.<sup>2,22</sup>



**Figura 2: Abordagem diagnóstica passo a passo a um paciente com DAI OI.**

A colheita da história clínica de um paciente com perda auditiva deve permitir descrever minuciosamente o sintoma quanto ao início, desencadeantes, sintomas acompanhantes e episódios anteriores semelhantes.

Nesta fase deve procurar definir-se o tipo de hipoacusia como neurosensorial ou de condução. Acufeno, plenitude auricular ou vertigem são mais comuns na hipoacusia neurosensorial contudo a presença destes sintomas não descarta em definitivo hipoacusia de condução.<sup>7,20,22</sup> No exame otológico, deve ser inspecionada toda a região auricular, meato auditivo e membranas timpânicas. Muitas das causas de hipoacusia de

condução são diagnosticadas por otoscopia. Já os pacientes que se apresentem com perda auditiva neurossensorial têm normalmente um exame otoscópico normal.<sup>5,23</sup>

Além da história otológica específica, é relevante realizar uma revisão de sistemas completa dos sistemas, pois em 15 a 30% dos casos, os pacientes com DAIOI têm ou desenvolverão posteriormente doença autoimune sistêmica (Figura 1). Deve procurar-se por doença ocular, fotossensibilidade, nefrite, artrite, sinusite ou sintomas sugestivos de doença inflamatória intestinal.<sup>2</sup>

A realização da acumetria, através da prova de Rinne e de Weber permite caracterizar a hipoacusia mas é a realização do audiograma que permite quantificar e definir a magnitude da perda auditiva.<sup>2,5,6,23</sup>

A figura 3 é um exemplo representativo de um audiograma de um paciente com hipoacusia neurossensorial.<sup>2</sup>

O critério audiométrico mais utilizado é a diminuição da audição de  $\geq 30$  decibéis (dB), afetando pelo menos 3 frequências consecutivas.

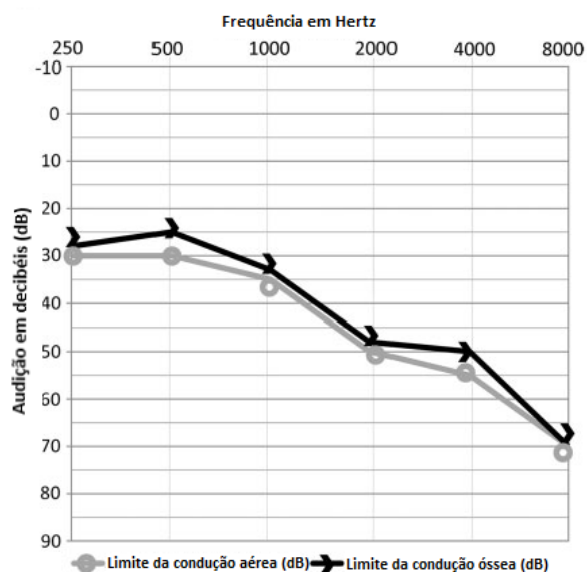
Como a audiometria pré-mórbida geralmente não está disponível, a perda de audição é definida em função do limiar auditivo do ouvido contralateral.<sup>23</sup>

A avaliação audiológica deve ser realizada inicialmente e em todos os seguimentos subsequentes para comprovar ou excluir progressão.

O início súbito de perda auditiva neurossensorial bilateral é relativamente raro e deve alertar-nos para a presença de DAIOI. No entanto, a DAIOI não é a única causa deste padrão entrando em diagnóstico diferencial com outras entidades que podem mimetizar DAIOI. (tabela 4).<sup>10,23</sup>

Em relação à imagiologia, não foi demonstrada utilidade diagnóstica da ressonância magnética (RM) nem da tomografia por emissão de positrões (PET) no diagnóstico da DAIOI.<sup>4</sup>

No entanto, se a causa da hipoacusia não for estabelecida, mais ainda se existir hipoacusia neurossensorial assimétrica, o doente deve ser submetido a uma RM para



**Figura 3: Audiograma representativo de perda auditiva neurossensorial: as curvas de condução óssea e aérea seguem entre si.<sup>2</sup>**

Fonte: Mijovic T. (2013)

descartar patologia que possam ter passado despercebidas na avaliação inicial, nomeadamente patologia retrococlear, metástases intracranianas, doenças desmielinizantes ou isquémicas.

A utilidade do PET para avaliar a doença ativa é controversa, sendo defendida por alguns especialistas como método de diagnóstico de DAIIOI no futuro. Numa série limitada de doentes foi observado que quatro dos cinco pacientes estudados portadores de DAIIOI apresentaram PET anormal que se tornou normal em três após a terapia com corticóides.<sup>4</sup>

**Tabela 4: Condições associadas a perda auditiva súbita bilateral**

<b>Causa</b>	<b>Outras características</b>
<b>Meningite</b>	Cefaleia, febre, LCR alterado, possível afeção de outros pares cranianos
<b>Doença de Lyme</b>	Eritema crónico migratório, LCR anormal, sintomas audiovestibulares bilaterais flutuantes
<b>Sífilis</b>	Teste de absorção de anticorpos treponémico fluorescente (FTA-abs) positivo, <i>tabes dorsalis</i> , envolvimento multissistémico
<b>Medicamentos ototóxicos</b>	Sintomas vestibulares, oscilópsia, toma recente ou crónica de medicamentos ototóxicos
<b>Trauma</b>	Traumatismo craniano significativo, barotrauma, fratura osso temporal
<b>Herpes Zoster Oticus (Síndrome de Ramsay-Hunt)</b>	Erupções vesiculares no ouvido externo, otalgia, paralisia facial periférica, sorologia viral positiva
<b>HIV</b>	Otite média, linfadenopatia cervical, osteomastoidite, lesões orais, contagem de células T alteradas
<b>Encefalomiopatia Mitocondrial, Acidose Láctica e episódios tipo AVC (MELAS)</b>	Obnubilação, aumento LDH, episódios tipo AVC, alterações na RMN cranioencefálica, enxaqueca, convulsões, diabetes, mutação no DNA mitocondrial
<b>Síndrome de Cogan</b>	Queratite intersticial não sífilica, sintomas audiovestibulares
<b>Neoplásica</b>	Alteração imagiológicas/ LCR
<b>Sarcoidose</b>	Sintomas pulmonares, sintomas vestibulares, aumento da ECA, linfadenopatia hilar bilateral, poliartralgia
<b>Síndrome de hiperviscosidade</b>	Hemorragia da mucosa, sintomas neurológicos e pulmonares, retinopatia
<b>Outras causas</b>	Intoxicação por chumbo, doenças genéticas, doenças mitocondriais

Adaptado de Stachler et al (2012) 146:S1–S35.

Após exclusão de outras etiologias de surdez neurosensorial o médico frequentemente pede exames laboratoriais gerais, comuns a outras doenças autoimunes. Com base na opinião de peritos, os testes sorológicos mais recomendados incluem hemograma completo, estudo da coagulação, bioquímica sanguínea, estudo da imunologia, nomeadamente níveis de complemento (C3 e C4), fator reumatóide (FR), teste anticorpo antinuclear (ANA), anticorpo anti DNA de dupla cadeia (antidsDNA),

anticorpo contra antígenos nucleares SS-A e SS-B (anti-SSA / B) anticorpos fosfolipídicos, anticorpo contra citoplasma de neutrófilos (ANCA), anti-HIV, teste de absorção de anticorpo de treponema fluorescente (FTA-abs). Apesar disto, a evidência sugere que na ausência de sinais e sintomas de doença autoimune, o valor da inclusão destas pesquisas é limitado e só acresce mais custos.<sup>7,23</sup> Estudos de serologia para infecções virais não são recomendados na DAIUI a não ser se clínica concordante<sup>1,7,24</sup>

A detecção de autoanticorpos nem sempre está associada a doenças, como acontece com os anticorpos ANA, que podem ser encontrados em 5% da população geral saudável, que não tem nem virá a ter doença autoimune, com a incidência a subir para os 40% na população idosa.<sup>24</sup> O valor preditivo positivo destes testes são influenciados em grande escala pela prevalência da doença na população. Isto é, dada a baixa prevalência de DAIUI, o valor preditivo positivo do teste também será baixo. Apesar disto perante um paciente que apresente perfil de elevado risco de DAIUI, títulos de ANA > 1:80 apoiam fortemente este diagnóstico.<sup>6,24</sup>

Em relação aos níveis de fatores de complemento podem estar diminuídos, aumentados ou normais nos pacientes com DAIUI dependendo da altura em que se procede à análise no curso da doença.

A velocidade de sedimentação (VS) é um indicador não específico de inflamação limitando o seu uso. A VS correlaciona-se com a atividade inflamatória, mas são poucos os pacientes com DAIUI que apresentam VS elevada o que a limita como marcador sorológico.<sup>23</sup>

Como referido a presença de auto-anticorpos pode ocorrer em indivíduos saudáveis sem evidência de doença autoimune e mesmo os autoanticorpos contra antígenos cocleares específicos apresentam baixa especificidade para DAIUI<sup>10,24</sup>

Para além disto, o diagnóstico definitivo de muitas doenças autoimunes é concluído após imunofluorescência do tecido biopsado mas o mesmo não é possível na DAIUI uma vez que é impraticável a realização de biópsia ao ouvido interno.<sup>2,10</sup>

Também já foi proposta a técnica de ELISA (do inglês *Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay*) para a detecção de autoanticorpos na DAIUI, com uma sensibilidade de 84% e uma especificidade de 93%. No entanto, esse método não estando disponível na prática clínica corrente.<sup>4</sup>

De referir ainda que o tratamento imunossupressor no momento do teste pode influenciar o nível mensurável de anticorpo e que os títulos também podem flutuar com

o curso da doença, tornando ainda mais difícil a interpretação de um resultado positivo ou negativo.<sup>22</sup>

Estudos realizados por Garcia Berrocal et al. demonstraram uma redução significativa de células T CD4+ e células T naïve (CD4CD45RA) em pacientes com hipoacusia neurossensorial. São vários os fatores que podem justificar a diminuição do número de células CD4CD45RA: auto-anticorpos para as moléculas CD45RA, a conversão *in vivo* de células naïve em células de memória, deslocamento preferencial destas células para os locais de inflamação, neste caso para o ouvido interno.<sup>24,25,27</sup> A citometria de fluxo, ao ser capaz de demonstrar alterações nas subpopulações de células T, é apontada como outra ferramenta diagnóstica da DAIOI.<sup>24</sup>

O teste de inibição da migração de linfócitos e o teste de transformação de linfócitos são outros testes mais dirigidos que podem suportar o diagnóstico de DAIOI. No primeiro, os linfócitos do paciente são colocados juntamente com antígenos do ouvido interno. Quando sensibilizados, libertam o fator de inibição da migração dos linfócitos impedindo a sua dispersão nos tubo de ensaio.<sup>24,25</sup>

O teste de transformação<sup>4</sup> de linfócitos permite avaliar se determinado paciente desenvolve uma resposta celular. No caso da DAIOI mede a resposta dos linfócitos sensibilizados a antígenos do ouvido interno.

Tal como os testes sorológicos para detetar anticorpos contra antígenos específicos do ouvido interno, os ensaios celulares não possuem especificidade nem apresentam custo-benefício suficiente para serem utilizados atualmente como ferramentas de diagnóstico.<sup>2,10,24,25</sup>

Alguns autores propuseram um conjunto de critérios clínicos para o diagnóstico de DAIOI com objectivo de economizar custos e restringir os testes de diagnóstico aos que são realmente rentáveis (Tabela 5).<sup>23</sup> O diagnóstico de DAIOI é feito quando três critérios *major* ou dois critérios *major* e dois *minor* estão presentes. De salientar aquilo que pode parecer uma resposta positiva aos corticóides pode simplesmente ser uma recuperação espontânea da audição ou em contrapartida, casos mais graves de hipoacusia podem não responder tão eficazmente ao tratamento.<sup>22</sup>

**Tabela 5: Critérios diagnósticos para DAIOI. DAIOI é suspeitada quando 3 critérios major ou dois critérios *major* e dois critérios *minor* estão presentes.**

#### Perfil diagnóstico da DAIOI

---

Critérios *major*

- Perda auditiva bilateral
- Doença autoimune sistémica
- ANA > 1:80
- Redução dos níveis de células T *naïve* (CD4CD45RA)
- Taxa de recuperação > 80%

---

Critérios *minor*

- Perda auditiva unilateral
  - Jovem ou adulto jovem
  - Mulher
  - Taxa de recuperação < 80%
- 

Adaptado de Acta Oto-Laryngologica (2005) 125:814-818

### O que há de novo na DAIOI:

Um recente estudo realizado por Svrakic et al revelou que os níveis do fator de necrose tumoral (TNF) podem ser usados de forma diagnóstica e prognóstica na DAIOI. O estudo, que envolveu 85 pacientes com características clínicas e audiométricas de DAIOI e 11 casos controle, mostrou que os pacientes com DAIOI que não respondiam aos corticóides apresentavam um nível plasmático de TNF superior aos corticoresponsivos e que TNF > 18,8 pg / mL tem valor preditivo positivo de 97% para SNHL.<sup>19,28</sup>

### TRATAMENTO

Depois de feito o diagnóstico de DAIOI o doente é avaliado por uma equipa multidisciplinar que inclui um otorrinolaringologista, um reumatologista e internistas.<sup>25,29</sup>

O seguimento destes doentes compreende a realização de audiogramas mensais até ocorrer a estabilização da audição e, depois disto se não ocorrerem intercorrências de 6 em 6 meses.<sup>4,25,29</sup>

O tratamento da DAIOI tem sofrido constantes modificações com o surgimento de novos fármacos ao longo dos últimos anos

## CORTICÓIDES

Dadas as propriedades imunossupressoras e a capacidade de restaurar o equilíbrio eletrolítico do ouvido interno, a corticoterapia continua ainda o pilar do tratamento da DAI. <sup>2,29</sup>

Não há ensaios clínicos que definam a dose, a via e a duração do tratamento ideal. <sup>1,25</sup> O regime mais utilizado hoje em dia é um protocolo de tratamento que foi sugerido por Rauch et al.:

- A terapia para adultos consiste em 60 mg/dia de prednisona (ou 6-metilprednisolona) durante 4 semanas. Evidência suporta que doses mais baixas ou tratamentos de duração inferior podem ser ineficazes e aumentam significativamente o risco de recidiva; <sup>3,10,25</sup>
- A dose pediátrica inicial é de 1 mg/ kg/dia de prednisona;
- Quando o audiograma mostrar estabilização dos níveis audiométricos, a dose deve ser diminuindo ao longo de 8 semanas para 10-20 mg/dia que deve ser mantida por um período de tempo variável conforme a sintomatologia do doente; Deve perfazer-se um tratamento total mínimo de 6 meses <sup>10</sup>
- Na perda auditiva grave (considerada acima dos 70 dB) previamente ao esquema acima referido são administrados três pulsos de 500 mg de 6-metilprednisolona. <sup>10</sup>
- Se não houver resposta ao fim de um mês, devem ser retirados progressivamente ao longo de 12 dias. <sup>1,25,29</sup>

Normalmente, os pacientes acabam por aprender a sua dose ideal e suficiente, abaixo da qual a sua sintomatologia recorre. <sup>2,25</sup>

A audição do doente é reavaliada 1 mês após com 50 a 70% dos doentes a manifestarem melhoria, percentagem mais baixa naqueles com doença autoimune sistémica coexistente. <sup>2,29,30,31</sup> Estes doentes são então considerados corticóides responsivos, segundo a definição referida, com melhoria superior ou igual a 15dB numa frequência, 10 dB em duas ou mais frequências consecutivas ou uma alteração considerada importante no score de discriminação. Apesar disto, e por um mecanismo não elucidado, esta melhoria não é sustentada, com apenas 14% destes doentes a permanecerem clinicamente melhorados aos 34 meses. <sup>31,32</sup> Os pacientes respondem de forma diferente. Alguns mostram melhoria no limiar audiométrico, outros mostram

melhoria na pontuação de discriminação, outros em ambos. Alguns exibem flutuações da audição antes do início da terapia, e estabilizam com o tempo. Outros ainda perdem mesmo capacidade auditiva apesar da terapia imunossupressora adequada.<sup>1,25</sup> Por fim, também há pacientes que se tornam dependentes deste tratamento, isto é, aquando do desmame da corticoterapia ocorre novamente declinação da acuidade auditiva.<sup>1</sup>

Os efeitos adversos ocorrem em 15% dos pacientes com 6% a ter de interromper o tratamento.<sup>7</sup> As reações adversas graves são raras (0%-0,9%).<sup>2,10,33</sup>

Entre os riscos associados à administração de corticóides inclui-se a gastrite, úlcera gástrica e duodenal, retenção de fluidos com aumento do peso, aumento da pressão arterial, alteração do metabolismo da glicose com tendência à hiperglicemia, labilidade emocional, alterações do sono, formação de cataratas, habito corporal cushingoide, osteoporose e a osteonecrose (mais raramente).

Para ultrapassar este problema, foram propostas alternativas, como<sup>2</sup>: diminuir a duração da corticoterapia, o que está por outro lado associado a mais recidivas;<sup>3,29,35</sup> aplicação local do agente<sup>34</sup>; e administrar fármacos alternativos como o metotrexato, entre outros que serão desenvolvidos de seguida.<sup>2,35</sup>

A administração intratimpânica de corticóides permite que seja entregue no ouvido interno uma maior quantidade de fármaco com escassos efeitos adversos sistémicos. Esta via mostrou de facto ser favorável e melhorar os sintomas de audição num pequeno estudo feito por Garcia-Berrocal et. Apesar disso não existem provas convincentes de que esta via seja uma alternativa eficaz.<sup>15,25,35,36</sup>

## **IMUNOSSUPRESSORES NÃO-ESTEROIDE**

Dado o número significativo de pacientes com DAIIOI com resposta insatisfatória, dependentes ou com efeitos adversos intoleráveis à corticoterapia surgiu a necessidade de procurar abordagens imunossupressoras alternativas e recorrer a agentes poupadores de corticóides.<sup>1,25,29</sup>

Discutir-se-á de seguida, os agentes com maior evidência disponível.

### **Agentes citotóxicos**

Os agentes citotóxicos inibem o crescimento e proliferação celular.<sup>36</sup>

O uso de **Ciclofosfamida** na DAIIOI foi descrito pela primeira vez na série de McCabe. No entanto, devido ao seu perfil de efeitos adversos graves, particularmente

mielossupressão, cistite hemorrágica, infertilidade e aumento do risco de malignidade, o seu uso, apesar de ser uma opção, é limitado.<sup>10,25,29</sup>

Foi também proposto que o **Metotrexato** (MTX) (7,5-25 mg/semana) pudesse ter um papel na DAIOI como poupador de corticóides.<sup>10,25,29,36</sup>

O único estudo prospetivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em doentes com DAIOI foi realizado entre 1998 e 2001, incluiu 67 pacientes e concluiu que este fármaco não era mais eficaz na manutenção da capacidade auditiva quando comparada com o placebo.<sup>37</sup> Este estudo, contudo, não avaliou o impacto do MTX nos sintomas vestibulares nem nas flutuações auditivas aos quais mostrou ser eficaz nouros estudos realizados.<sup>10,29,36,37</sup>

O metotrexato está associado a efeitos adversos não menosprezáveis, com toxicidade hematológica, hepática e gastrointestinal. No entanto, estes efeitos adversos podem ser reduzidos, sem que se reduza a eficácia do fármaco, com a administração de suplemento de ácido fólico.<sup>6,12</sup>

## **Agentes Biológicos**

Os agentes de terapia biológica são proteínas de fusão ou anticorpos monoclonais destinados a bloquear componentes concretos da cascata inflamatória.<sup>38</sup>

### **1) Modelação de citocinas**

Entre os agentes de terapia biológica, os mais frequentemente utilizados são os bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa, abordados de seguida. De facto, e embora o mecanismo da DAIOI não seja totalmente compreendido, acredita-se que uma interação complexa de citocinas contribua para o processo de doença inflamatória.<sup>39</sup>

O fator de necrose tumoral (TNF) foi isolado por Carswell et al. e é uma citocina pró-inflamatória que ao ligar-se ao seu recetor aumenta a expressão das moléculas de adesão facilitando o extravasamento de leucócitos e monócitos na área alvo da inflamação, sendo importante no início da resposta inflamatória em diferentes estruturas do ouvido interno.<sup>10,29,39,40</sup>

**Tabela 6: Agentes de terapia biológica**

Molécula/Nome comercial	Características			Aprovação pela FDA	Preço (€) (8 sem de tx)
	Anti	Dose	Indicações		
<b>Infliximab/Remicade®</b>	TNF $\alpha$	3 mg/kg às 0, 2 e 6 sem seguido de 3,5-7,5 mg/8 sem ev	Atrite reumatóide; Artrite reumatóide juvenil; Artrite psoriática; Espondilite Anquilosante; Psoríase	1998	2 463,52
<b>Etanercept/Enbrel®</b>	TNF $\alpha$	25mg x 2/sem ou 50 mg/sem subc	Atrite reumatóide; Artrite psoriática; Espondilite Anquilosante; Psoríase; Colite Ulcerosa; Doença de Crohn	1998	1 090
<b>Adalimumab/Humira®</b>	TNF $\alpha$	40 mg/1-2 sem sc	Atrite reumatóide; Artrite reumatóide juvenil; Artrite psoriática; Espondilite Anquilosante; Psoríase; Doença de Crohn	2002	4 510,28
<b>Anakinra/Kineret®</b>	IL-1	100mg/dia sc	Linfoma Não-Hodgkin; Leucemia Linfocítica Crônica; Artrite Reumatóide; Doença Inflamatória Multissistêmica de Início Neonatal	2001	1 944,24
<b>Rituximab/Mabthera®</b>	CD20R	1g/sem x 2 ev	Atrite Reumatóide	1997	2 899,15

Adaptado de Acta Otorrinolaringol Esp. 2013;64(3):223---229

Dos diferentes bloqueadores de TNF- $\alpha$  que foram desenvolvidos, o **etanercept**, **infliximab** e **adalimumab** foram os mais testados em pacientes com DAIOI.

O rastreio com radiografia torácica ou através da realização do Mantoux é recomendado antes do início do tratamento com bloqueadores de TNF-  $\alpha$  uma vez que este é um componente da defesa contra *M. tuberculosis*.<sup>10</sup>

O Etanercept liga-se ao TNF-  $\alpha$  e impede a sua interação com os receptores.<sup>40</sup>

É habitualmente administrado por via subcutânea.<sup>10,40</sup>

Apesar dos resultados promissores em modelos animais,<sup>28</sup> o uso de Etanercept em seres humanos obteve resultados inconclusivos, devido às amostras pequenas e à curta duração do tratamento praticado nesses estudos.<sup>37,38,41,42</sup>

O Infliximab tem alta afinidade e especificidade para o TNF- $\alpha$  humano. É administrado na forma de infusão intravenosa.<sup>40,43</sup>

Uma vez que os anticorpos são capazes de atravessar a membrana da janela redonda, Van Wijk et al. comprovaram que a administração de infliximab pela técnica *Silverstein MicroWick*, que consiste na entrega do fármaco por um tubo transtimpânico que repousa na janela redonda foi útil como coadjuvante à corticoterapia oral.<sup>44,45</sup> Uma vez mais, mais estudos e mais representativos são necessários.

O possível benefício do Adalimumab que se liga diretamente ao recetor do TNF- $\alpha$ . foi posto em causa com o relato de dois casos de DAIOI de novo após uso deste agente como tratamento de um caso de Artrite Reumatóide e outro caso de Espondiloartrite Inflamatória.<sup>46,47</sup>

Em geral, as evidências disponíveis não demonstraram um efeito significativo dos agentes anti-TNF nos resultados auditivos na DAIOI, ficando reservados para casos refratários, mas não como primeira linha desta patologia.

A IL-1, tal como o TNF- $\alpha$ , é derivada de células mononucleares e macrófagos e promove a síntese de proteínas pró-inflamatórias.<sup>40</sup> Esta citocina e a sua inibição como possível alvo terapêutico, é discutida adiante.

## 2) Modelação celular

Outros agentes de terapia biológica, como o rituximab, foram alvo de estudo em pacientes com DAIOI.

O **Rituximab** é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga ao receptor CD20 dos linfócitos induzindo a sua apoptose. Num pequeno estudo piloto com 7 pacientes que receberam Rituximab ev antes da retirada da corticoterapia constatou-se que 5 desses 7 obtiveram melhoria auditiva sustentada após a descontinuação da corticoterapia. Avaliações adicionais deste fármaco para esta indicação são necessárias.<sup>48</sup>

A evidência que apoia o uso da ciclosporina A, Micofenolato de Mofetil e Azatioprina em DAIOI não é conclusiva.<sup>2,29</sup>

As terapias biológicas podem ter um papel no tratamento da DAIOI, no entanto, ainda é vaga a maioria das evidências disponíveis que apoia o uso destes agentes sendo necessários ensaios devidamente desenhados para avaliar a sua eficácia como tratamento da DAIOI.<sup>2,44</sup>

## **IMPLANTAÇÃO COCLEAR**

Pacientes com DAIIOI que desenvolvem surdez bilateral e irreversível são bons candidatos à implantação coclear com excelentes resultados em comparação com pacientes com outras causas de surdez.<sup>2,15,25</sup>

## **PLASMAFERESE**

A plasmaferese (PMP) permite que alguns componentes sanguíneos, como anticorpos, sejam removidos do plasma do doente. Luetje et al. avaliaram o resultado da realização desta modalidade terapêutica em pacientes nos quais os tratamentos convencionais haviam sido infrutíferos e constatou que 50% dos pacientes obtiveram melhoria ou estabilização da perda auditiva.<sup>10,25,29</sup>

O papel preciso do PMP na DAIIOI precisa de ser definido, sem descurar que a plasmaferese é dispendiosa, invasiva, tem riscos e tem de ser feita com periodicidade que pode ser inconveniente para alguns doentes. Para além de ser apenas apropriada a distúrbios mediados por anticorpos.<sup>15,25</sup>

## **Perspetivas futuras na terapia DAIIOI**

A relação da IL-1 $\beta$  com a DAIIOI foi esclarecida num estudo recente que incluiu no qual foi observado que um subgrupo de doentes não-responsivos à corticoterapia apresentavam níveis plasmáticos mais elevados de IL-1 $\beta$  em comparação com indivíduos corticoresponsivos. A inibição da IL-1 $\beta$  com Anakinra, mostrou-se eficaz nestes doentes..<sup>32</sup>

A Anakinra é aprovada pela FDA para tratar a Artrite Reumatóide e a Doença Inflamatória Multissistémica de Início Neonatal (NOMID). Apesar de não ser uma indicação aprovada pela FDA, a Anakinra é ainda comumente usada no tratamento da Artrite Idiopática Juvenil Sistémica, Doença de Still para Adultos, Doença de Behçet e noutras doenças inflamatórias.<sup>49,50</sup>

Mais recentemente, o estudo de Pathak et al. sugeriu que a N-acetilcisteína (NAC) pode ser eficaz como terapia adjuvante na DAIIOI ao inibir de forma direta a expressão de TNF- $\alpha$ .<sup>15</sup> A N-acetilcisteína (NAC), é um antioxidante com eficácia comprovada em diversas doenças autoimunes. Estudos recentes apontam para um benefício da sua combinação com a corticoterapia.<sup>38,51</sup>

## **TERAPIA CELULAR E GENÉTICA**

Outras possibilidades terapêuticas da DAIOI, não disponíveis atualmente, são a terapia genética e terapia com células-tronco.<sup>10,15</sup> No entanto, ambas as abordagens apresentam riscos importantes e dificuldades práticas, como: acesso à cóclea, integração e maturação das células ciliadas na posição correta e risco de crescimento tumoral.<sup>10</sup> Testes com modelos animais são promissores, mas são necessárias mais investigações para determinar a eficácia e a segurança destas alternativas.<sup>17,52,53</sup>

## **AGRADECIMENTOS**

Remeto uma palavra de agradecimento a todos aqueles que ao longo do curso de Mestrado Integrado em Medicina me ajudaram, directa ou indirectamente, a cumprir os meus objectivos e a realizar mais esta etapa da minha formação académica.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, seu corpo docente, direção e administração pela oportunidade de formação numa escola de tão elevada qualidade e exigência. Um simples obrigado não fará justiça ao conhecimento e experiência que aqui adquiri e levo para a vida, importantes ao desenvolvimento deste trabalho.

Um agradecimento muito especial ao Professor Doutor Óscar Dias pelo seu conhecimento, espírito crítico, atenção e disponibilidade que dedicou a todas as fases deste trabalho. O encorajamento que sempre me manifestou foi notável e muito importante no desenvolvimento desta revisão.

Agradecer ao Dr. Marco Alveirinho Simão pelo empenho e apoio incondicional dedicado à elaboração deste trabalho. Agradeço a sua simpatia e atenção.

Não posso terminar sem agradecer ainda a Deus, à minha família, namorado, amigos e colegas de mestrado pela apoio que me deram nesta e em todas as fases da minha vida, que se revelou crucial para aquilo que sou hoje e por tudo aquilo que alcancei.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Rauch S. D. (2005). Autoimmune Inner Ear Disease. In R.K. Jacklen, D.E. Brackmann, *Neurotology* (Second Edition) (pp.639–643). Philadelphia: Elsevier Mosby
2. Mijovic T., Zeitouni A., Colmegna I. (2013). Autoimmune sensorineural hearing loss: the otology-rheumatology interface. *Rheumatology* 52:780-789.
3. Bovo R., Aimoni C., Martini A. (2006) Immune-mediated inner ear disease. *Acta Otolaryngol* 126 (10): 1012–1021.
4. Agrup C. & Luxon L. (2006) Immune-mediated inner ear disorders in neurotology. *Curr. Opin. Neurol* 16, 26–32.
5. Caçador M., Estibeiro H, Paço J. (2017). *Semiologia otorrinolaringológica*, Em J.L. D. Soares, *Semiologia Médica Princípios, métodos e interpretação* (pp 543-474). Lidel
6. Kumar P., Clark M. (2012) *Kumar and Clark's Clinical Medicine*. London: Saunders Elsevier
7. McCabe BF. (1979) Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 88 (5 Pt 1): 585–589.
8. Goodall AF, Siddiq MA. (2015) Current understanding of the pathogenesis of autoimmune inner ear disease: a review. *Clin Otolaryngol* 40:412–9.
9. Suchan M, K. L. (2016). Immune-mediated cochleovestibular disease. *Bratisl MED J*, 87-90.
10. Lobo D.R., García-Berrocal J.R., Ramírez-Camacho R. (2014) New prospects in the diagnosis and treatment of immune-mediated inner ear disease. *World J Methodol* 264:91–98.
11. Muller, G. A. (2003). Autoimmune inner ear disease. Grand Rounds Presentation, UTMB, Dept of Otolaryngology.
12. Autoimmune Inner Ear Disease. (Julho 2017). *Obtido de American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*: <http://www.entnet.org/content/autoimmune-inner-ear-disease>
13. Harris, J.P., Ayan, A.F. (1994) Immunology of the inner ear. *Am J Otolaryngol* 5:418-425
14. Tomiyama, S., Harris, JP., (1997) The role of the endolymphatic sac inner ear immunity. *Acta Otolaryngol* 103:182-189.

15. Timothy C.H. (2012) Autoimmune Inner Ear Disease Obtido em 2017 em American Hearing Research Foundation: <http://american-hearing.org/disorders/autoimmune-inner-ear-disease-aid/>
16. Solares C.A., 2004, Murine autoimmune hearing loss mediated by CD4+ T cells specific for inner ear peptides. *The Journal of Clinical Investi* 113:1210–1217
17. Zhou M. H., Kermay M.H., Cai Q., et al. (2012). Experimental autoimmune hearing loss is exacerbated in IL-10-deficient mice and reversed by IL-10 gene transfer. *Gene Therapy*, 19, 228–235
18. Trune D., Craven J., Morton J. et al. (1989) Autoimmune disease and cochlear pathology in the C3H/lpr strain mouse. *Hear Res.* 38, 57–66
19. Svrakic M, Pathak S, Goldofsky E, Hoffman R, Chandrasekhar SS, Sperling N, et al. (2012) Diagnostic and prognostic utility of measuring tumor necrosis factor in the peripheral circulation of patients with immune-mediated sensorineural hearing loss. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 138(11):1052–1058.
20. Garcia F.J., (2004), Titulación de anticuerpos anticocleares mediante western-blot y grado de recuperación auditiva tras corticoterapia en pacientes con sordera súbita. *Acta Otorrinolaringol Esp* 55: 463-469.
21. Harris JP, Sharp PA. (1990) Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 100:516-24.
22. Lobo D., López F.G., García-Berrocal J.R., Ramírez-Camacho R. (2008) Diagnostic tests for immunomediated hearing loss: a systematic review. *J Laryngol Otol* 122: 564-573.
23. Stachler R.J., Chandrasekhar S.S., Archer S.M., et al. (2012) Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngology Head Neck Surg* 146(3 suppl):S1–S35.
24. Garcia-Berrocal J.R., Trinidad A., Ramirez-Camacho R., Lobo D., Verdaguer M., Ibanez A. (2005) Immunologic work-up study for inner ear disorders: looking for a rational strategy. *Acta Otolaryngol* 125:814–8.
25. Neeraj N.M. (2016) Autoimmune Disease of the Inner Ear. Disponível em <https://emedicine.medscape.com/article/857511-overview>
26. Garcia Berrocal J.R., Ramirez-Camacho R., Arellano B., Vargas J.A. (2002) Validity of the Western blot immunoassay for heat shock protein-70 in associated and isolated immunorelated inner ear disease. *Laryngoscope* 112:304–309.

27. García Berrocal J.R., Ramírez-Camacho R., Vargas J.A., Millan I. (2002) Does the serological testing really play a role in the diagnosis immune-mediated inner ear disease? *Acta Otolaryngol (Stockh)* 122:/243-8.
28. Lobo D., Trinidad A., Garcia-Berrocal J.R. et al. (2006) TNFalpha blockers do not improve the hearing recovery obtained with glucocorticoid therapy in an autoimmune experimental labyrinthitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 263:622-6.
29. Buniel M.C., Geelan-Hansen K., Weber P.C. et al. (2009) Immunosuppressive therapy for autoimmune inner ear disease. *Immunotherapy* 1:425-34.
30. Loveman D.M., de Comarmond C., Cepero R., Baldwin D.M. (2004) Autoimmune sensorineural hearing loss: clinical course and treatment outcome. *Semin Arthritis Rheum* 34:538–543.
31. Zeitoun H., Bockham J., Arts H.A. et al. (2005) Corticosteroid response and supporting cell antibody in autoimmune hearing loss. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 131, 665–672
32. Pathak S., Goldofsky E., Vivas E. et al. (2011) IL-1b is overexpressed and aberrantly regulated in corticosteroid nonresponders with autoimmune inner ear disease. *J. Immunol.* 186, 1870–1879
33. García-Berrocal J.R., Ramírez-Camacho R., Lobo D., Trinidad A., Verdaguer J.M. (2008) Adverse effects of glucocorticoid therapy for inner ear disorders. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 70: 271-274.
34. Trune D.R. (2010) Ion homeostasis in the ear: mechanisms, maladies, and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 18:413-419.
35. Garcia-Berrocal J.R., Ibanez A., Rodriguez A. et al. (2006) Alternatives to systemic steroid therapy for refractory immune-mediated inner ear disease: a physiopathologic approach. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 263:977-982.
36. Hamid M., Trune D. (2008) Issues, indications, and controversies regarding intratympanic steroid perfusion. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 16(5):434-40.
37. Harris J.P., Weisman M.H., Derebery J.M., Espeland M.A., Gantz B.J., Gulya A.J., et al. (2003) Treatment of corticosteroid-responsive autoimmune inner ear disease with methotrexate: a randomized controlled trial. *JAMA* 290:1875–83.
38. Lobo D., García-Berrocal J.R., Trinidad A., Verdaguer J.M., Ramírez-Camacho R. (2013) Review of the biologic agents used for immune-mediated inner ear disease. *Acta Otorrinolaringol Esp* 64:223-229

39. Pathak S., Stern C., Vambutas A. (2015) N-Acetylcysteine attenuates tumor necrosis factor alpha levels in autoimmune inner ear disease patients. *Immunol Res* 63 (1-3):236-45.
40. Blumenthal D., et al Goodman & Gilman's Manual Of Pharmacology And Therapeutics, 10th ed. United States of America: McGraw-Hill Medical; 2005.
41. Cohen S., Shoup A., Weisman M.H. et al. (2005) Etanercept treatment for autoimmune inner ear disease: results of a pilot placebo-controlled study. *Otol Neurotol* 26:903-7
42. Matteson E.L., Choi H.K., Poe D.S. et al. (2005) Etanercept therapy for immune-mediated cochleovestibular disorders: a multi-center, open-label, pilot study. *Arthritis Rheum* 53:33742.
43. Liu Y.C., Rubin R., Sataloff R.T. (2011) Treatment-refractory autoimmune sensorineural hearing loss: response to infliximab. *Ear Nose Throat J* 90:23-8
44. Van Wijk F., Staecker H., Keithley E. et al. (2006) Local perfusion of the tumor necrosis factor alpha blocker infliximab to the inner ear improves autoimmune neurosensory hearing loss. *Audiol Neurootol* 11:357-65.
45. Silverstein Institute. (2017) Silverstein Microwick. Obtido de <https://www.earsinus.com/silverstein-microwick>
46. Morovic V. J., Radic M., Kovacic J. et al. (2010) Successful use of adalimumab for treating rheumatoid arthritis with autoimmune sensorineural hearing loss: two birds with one stone. *J Rheumatol* 37:1080-1.
47. Conway R., Khan S., Foley-Nolan D. (2011) Use of adalimumab in treatment of autoimmune sensorineural hearing loss: a word of caution. *J Rheumatol* 38:176.
48. Cohen S., Roland P., Shoup A. et al. (2011) A pilot study of rituximab in immune-mediated inner ear disease. *Audiol Neurootol* 16:214-21.
49. FDA. (2016). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Obtido de <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=103950>.
50. American College of Rheumatology. (2017) Anakinra (Kineret). Obtido de <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/PatientCaregiver/Treatments/Anakinra-Kineret>.
51. Angeli S.I., Abi-Hachem R.N., Vivero R.J., Telischi F.T., Machado J.J. (2012) L-N-Acetylcysteine treatment is associated with improved hearing outcome in sudden idiopathic sensorineural hearing loss. *Acta oto-laryngologica*. 132(4):369–376

52. Zhou Y., Yuan J., Zhou B. et al. (2011) The therapeutic efficacy of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on experimental autoimmune hearing loss in mice. *Immunology* 133:133-140.
53. Tan C.-Q., Gao X., Cai W.-J., Qian X.-Y., Lu L., Huang H. (2014) Experimental study of local inner ear gene therapy for controlling autoimmune sensorineural hearing loss. *BioMed Research International* 14:1-10.