



ARTIGO ORIGINAL

Intratympanic steroid injection and hyperbaric oxygen therapy for the treatment of refractory sudden hearing loss[☆]



Filiz Gülüstan^a, Zahide Mine Yazıcı^a, Wesam M.E. Alakhras^a, Omer Erdur^b, Harun Acipayam^{a,*}, Levent Kufeciler^a e Fatma Tulin Kayhan^a

^a Bakirkoy Dr Sadi Konuk Training and Research Hospital, Otolaryngology Clinic, Istanbul, Turquia

^b Selcuk University, Otolaryngology Department, Konya, Turquia

Recebido em 24 de agosto de 2016; aceito em 25 de outubro de 2016

Disponível na Internet em 20 de junho de 2017

KEYWORDS

Salvage treatment;
Intratympanic
treatment;
Hyperbaric oxygen
therapy;
Sudden hearing loss

Abstract

Introduction: Controversy surrounds the use of salvage therapies to treat sudden sensorineural hearing loss (SSNHL), with no consensus on recommendations. While several studies have demonstrated the effectiveness of intratympanic administration of steroids (ITS) and hyperbaric oxygen (HBO) treatment, few have compared the efficacy of ITS and HBO therapy in patients with refractory SSNHL.

Objective: We evaluated the efficiency of ITS and HBO therapy in patients with refractory SSNHL.

Methods: Patients who did not adequately benefit from systemic treatment were evaluated retrospectively. Refractory patients were defined as those who gained less than 20 dB in hearing after initial treatment. All refractory patients were informed about salvage therapy options: ITS or HBO therapy, the advantages and disadvantages of which were explained briefly. ITS involved 4 mg/mL dexamethasone administered through a 25 gauge needle. Patients underwent HBO therapy in a hyperbaric chamber where they breathed 100% oxygen for 120 min at 2.5 atmospheric pressure. The hearing levels of both groups were evaluated before the salvage therapy and at 3 months after treatment. Improvements in hearing were evaluated according to the Furahashi criteria. We also compared the two therapies in terms of speech discrimination scores (SDSs) and the recovery of all frequencies.

Results: The salvage therapies generated similar results. Changes in pure tone averages and SDSs were similar for ITS and HBO therapy ($p=0.364$ and $p=0.113$). Comparison of SDSs and hearing thresholds at all frequencies showed similar levels of improvement.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.10.013>

[☆] Como citar este artigo: Gülüstan F, Yazıcı ZM, Alakhras WM, Erdur O, Acipayam H, Kufeciler L, et al. Intratympanic steroid injection and hyperbaric oxygen therapy for the treatment of refractory sudden hearing loss. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:28–33.

* Autor para correspondência.

E-mail: harunacipayam@gmail.com (H. Acipayam).

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

PALAVRAS-CHAVE

Terapia de resgate;
Tratamento
intratimpânico;
Oxigenoterapia
hiperbárica;
Perda auditiva súbita

Conclusion: ITS and HBO therapy produced similar improvements in SSNHL patients, but the sample size was too small to draw definitive conclusions. Further randomized controlled studies are needed to identify the best therapy for patients with refractory sudden hearing loss.

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

Injeção intratimpânica de corticoides e oxigenoterapia hiperbárica para o tratamento da perda auditiva súbita refratária**Resumo**

Introdução: Há muita controvérsia sobre o uso de terapias de resgate para tratar a perda auditiva neurossensorial súbita (PANSS), sem consenso sobre as recomendações. Embora vários estudos tenham demonstrado a eficácia do uso de corticoides intratimpânicos (CIT) e o tratamento com oxigenoterapia hiperbárica (HBO), poucos têm comparado a eficácia da terapia ITS e HBO em pacientes com PANSS refratária.

Objetivo: Avaliamos a eficiência da terapia com CIT e HBO em pacientes com PANSS refratária.

Método: Pacientes que não se beneficiaram adequadamente do tratamento sistêmico foram avaliados retrospectivamente. Pacientes refratários foram definidos como aqueles que ganharam menos de 20 dB na audição após o tratamento inicial. Todos os pacientes refratários foram informados sobre as opções de terapia de resgate: terapia com CIT ou HBO, cujas vantagens e desvantagens foram explicadas brevemente. O CIT envolveu 4 mg/mL de dexametasona administrada através de uma agulha de calibre 25. Os pacientes foram submetidos à terapia HBO em uma câmara hiperbárica onde respiraram 100% de oxigênio por 120 min a 2,5 pressão atmosférica. Os níveis de audição de ambos os grupos foram avaliados antes da terapia de resgate e três meses após o tratamento. As melhorias na audição foram avaliadas de acordo com os critérios de Furahashi. Também comparamos as duas terapias em termos de Escores de Discriminação de Fala (EDF) e a recuperação de todas as frequências.

Resultados: As terapias de resgate demonstraram resultados semelhantes. As alterações nas médias de tons puros e nas EDF foram semelhantes para a terapia com CIT e HBO ($p=0,364$ e $p=0,113$). A comparação dos EDF e dos limiares de audição em todas as frequências mostrou níveis de melhoria semelhantes.

Conclusão: CIT e HBO produziram melhorias semelhantes nos pacientes com PANSS, mas o tamanho da amostra era muito pequeno para tirarmos conclusões definitivas. Estudos randomizados e controlados adicionais são necessários para identificar a melhor terapia para pacientes com perda auditiva repentina refratária.

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

Introdução

A definição de perda auditiva neurossensorial súbita (PANSS) mais amplamente aceita é de uma perda de audição de 30 dB ou mais por pelo menos três dias, em três frequências consecutivas. Trata-se de uma emergência otológica que requer tratamento urgente. As etiologias sugeridas mais comuns são fístulas perilinfáticas, infecções virais, insuficiência vascular e doenças autoimunes.¹ Os corticoides sistêmicos são os fármacos mais amplamente aceitos e eficazes para o tratamento dessa condição.² Os corticoides podem ser usados por via oral, intravenosa ou por via intratimpânica local, particularmente em combinação com outros fármacos. Com a terapia com corticoides, as taxas de recuperação aumentam de 32 a 65% para 49 a 89%.³ Entretanto, após o tratamento

sistêmico inicial, aproximadamente 30 a 50% dos pacientes não apresentam uma resposta adequada.⁴ Para esses pacientes, as terapias de resgate oferecem uma opção de tratamento.

Os corticosteroides intratimpânicos (CIT) atingem níveis perilinfáticos superiores à via sistêmica.⁵ Além disso, essa forma de administração previne efeitos colaterais sistêmicos, permite maior concentração de esteroides na perilinfa e é particularmente benéfica em pacientes que têm contraindicação para esteroides sistêmicos. Portanto, o uso de CIT tem se tornado uma das opções de tratamento mais recomendadas para pacientes com PANSS.⁶ CIT podem ser usados como tratamento primário, tratamento de resgate ou em combinação com esteroides sistêmicos. Sua eficácia já foi demonstrada.^{7,8}

A terapia com oxigênio hiperbárico (OHB) tem sido usada para tratar PANSS desde o fim dos anos 1970. É recomendada quando a hipóxia é considerada a causa inicial de PANSS, porque aumenta os níveis de oxigênio no sangue e também os níveis na perilinfa via difusão.⁹ Estudos recentes demonstraram que a terapia OHB é eficaz como tratamento de resgate em pacientes com PANSS.¹⁰⁻¹²

Ainda há controvérsias que envolvem terapias de resgate em PANSS, sem consenso sobre a melhor opção de tratamento. Vários estudos têm demonstrado a eficácia do tratamento com CIT e OHB, mas poucos têm comparado a eficácia do uso de CIT e terapia com OHB para PANSS refratária. Esse foi o objetivo do presente estudo.

Método

Os registros médicos dos pacientes hospitalizados por PANSS entre março de 2013 e agosto de 2015 foram avaliados retrospectivamente. PANSS foi definida como perda auditiva mínima de 30 dB em três frequências contíguas que persistiu por pelo menos três dias. Todos os pacientes receberam inicialmente metilprednisolona intravenosa (250 mg) no primeiro dia, seguido por metilprednisolona oral a uma dose de 1 mg/kg, que foi lentamente diminuída ao longo de duas semanas. Os casos de PANSS refratária foram definidos como aqueles que não apresentaram resposta ou melhoria na audiometria tonal inferior a 20 dB no fim da segunda semana do tratamento inicial.

Todos os pacientes com PANSS refratária foram informados sobre as desvantagens e vantagens dos procedimentos e todos forneceram consentimento informado por escrito. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (número de aprovação: 2015/07/10). Foram excluídos os casos de PANSS com fator etiológico identificado, inclusive doença ou operação otológica prévia, lesões retrociliares diagnosticadas por ressonância magnética, quaisquer doenças infecciosas ou autoimunes e indivíduos que se apresentaram para terapia primária ≥ 30 dias após o início da perda auditiva. Foram excluídos também os pacientes que apresentavam PANSS bilateral e os menores de 18 anos. Os pacientes foram informados sobre a terapia de resgate e todos concordaram em se submeter a um tratamento de segunda linha, seja por injeção de CIT ou terapia com OHB. As vantagens, desvantagens e complicações dos tratamentos foram explicados antes de o paciente escolher a modalidade desejada. O CIT foi administrado três vezes por semana, durante três semanas, nove doses, sob anestesia local com a colocação de um chumaço de algodão embebido em solução de lidocaína a 10% (Xylocaine®, Astra-Zeneca, Cheshire, Reino Unido) no canal auditivo externo durante 10 min. Em seguida, injetou-se aproximadamente 1 mL de dexametasona a 4 mg/mL (Dekort, Deva Co, Istambul, Turquia) no quadrante posterior-inferior da membrana timpânica, com uma agulha de calibre 25.¹³ A cabeça do paciente foi então inclinada cerca de 40° em direção ao lado saudável durante 20 a 30 minutos; o paciente foi orientado a evitar movimentos, fala, deglutição ou tosse durante esse período. A terapia OHB, escolhida por 27 pacientes, consistiu de 21 sessões administradas uma vez ao dia, durante três semanas. Os pacientes foram expostos a oxigênio a 100% por 120 minutos, a 2,5 de pressão atmosférica, em uma câmara

Tabela 1 Critérios usados para a melhoria audiológica definida por Furahashi¹⁴

| | |
|----------------------|--|
| Recuperação completa | MTP 25 \leq dB ou idêntico ao ouvido contralateral não afetado |
| Melhoria acentuada | Melhoria na MTP > 30 dB |
| Leve melhoria | Melhoria na MTP entre 10 e 30 dB |
| Sem recuperação | Melhoria na MTP < 10 dB |

MTP, média dos tons puros em quatro frequências (500, 1.000, 2.000, 4.000 Hz).

hiperbárica. Para equilibrar a pressão na orelha média, os pacientes foram orientados a deglutir caso sentissem algum desconforto otológico.

Um único audiologista usou um audiômetro clínico da marca Inter-acoustics AC40 para avaliação audiológica. O nível de audição no 15º dia de tratamento sistêmico foi usado como valor audiométrico inicial, com o valor audiométrico final medido dois meses após o tratamento. A melhoria na audiometria tonal foi avaliada de acordo com os critérios usados por Furahashi,¹⁴ que classifica o resultado como recuperação completa, recuperação acentuada, recuperação parcial ou não recuperação (tabela 1). As melhorias nas frequências de 250, 500, 1.000, 2.000, 4.000 e 8.000 Hz e nos escores de discriminação da fala (EDF) também foram comparados antes e após o tratamento.

O programa *Number Cruncher Statistical System* (NCSS), versão 2007 (Kaysville, Utah, EUA), foi usado para análise estatística. O teste *t* de Student foi usado para a estatística descritiva (média, desvio padrão, mediana, frequência, taxa, mínimo, máximo), bem como para comparar os dados quantitativos nas comparações de parâmetros de dois grupos que mostravam distribuições normais. Usou-se o teste U de Mann-Whitney para comparar audiometrias tonais iniciais e finais e valores para cada frequência e para as comparações de parâmetros de dois grupos em distribuição anormal. O teste do qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher foram usados para comparar dados qualitativos. A significância estatística foi indicada por $p < 0,05$.

Resultados

Foram incluídos neste estudo 57 pacientes com PANSS refratária, com média de $42,05 \pm 14,95$ anos (intervalo 18-67). Foram tratados com CIT 30 pacientes (52,6%) e os 27 restantes (47,4%) com OHB; 49,1% ($n=28$) eram mulheres e 50,9% ($n=29$) homens. As características descritivas dos dois grupos são mostradas na tabela 2. Não houve diferenças significativas em relação a idade, sexo, tempo de início do tratamento ou lado afetado ($p > 0,05$).

Antes do tratamento de resgate, os resultados médios da audiometria tonal foram $71,47 \pm 25,32$ e $60,59 \pm 22,75$ nos grupos CIT e OHB, respectivamente, não houve diferenças estatisticamente significativas entre esses valores ($p > 0,05$). Após o tratamento, as médias diminuíram para $51,27 \pm 30,76$ para CIT e $47,78 \pm 24,43$ para a terapia com OHB. Os ganhos auditivos foram de $20,20 \pm 19,77$ e de $12,81 \pm 13,31$ nos grupos CIT e OHB, respectivamente. Não houve diferenças

Tabela 2 Características descritivas dos grupos

| | Terapia de resgate | | <i>p</i> |
|--|--------------------|---------------|--------------------|
| | OHB n (%) | CIT n (%) | |
| <i>Idade (anos)</i> | 45,74 ± 14,87 | 38,73 ± 14,47 | 0,077 ^a |
| <i>Intervalo desde o início da terapia</i> | | | |
| Dias | 11,33 ± 6,44 | 9,50 ± 4,70 | 0,466 ^b |
| Mediana | 8 | 8 | |
| | Terapia de resgate | | <i>p</i> |
| | OHB n (%) | CIT n (%) | |
| <i>Gênero</i> | | | |
| Feminino | 16 (59,3) | 12 (40,0) | 0,146 ^c |
| Masculino | 11 (40,7) | 18 (60,0) | |
| <i>Ouvido</i> | | | |
| Direito | 11 (59,3) | 12 (40,0) | 0,146 ^c |
| Esquerdo | 16 (40,7) | 18 (60,0) | |
| <i>Doença crônica</i> | | | |
| Não | 22 (81,5) | 28 (93,3) | 0,238 ^d |
| Sim | 5 (18,5) | 2 (6,7) | |

CIT, corticoide intratimpânico; DP, desvio padrão; OHB, oxigenoterapia hiperbárica.

^a Teste *t* de Student.

^b Teste U de Mann Whitney.

^c Teste qui-quadrado de Pearson.

^d Teste exato de Fisher.

significativas entre os valores e ganhos pós-tratamento ($p=0,217$). As mudanças nos EDFs foram $16,13 \pm 22,76$ e $8,59 \pm 16,14$ nos grupos CIT e OHB, respectivamente, e não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos ($p=0,113$).

Recuperação completa foi observada em 12 (21,1%) pacientes; 25 (43,9%) pacientes eram resistentes à terapia de resgate e foram definidos como o grupo sem recuperação. Melhoria parcial foi observada em 12 pacientes (21,1%) e acentuada em oito (14%). Quando os grupos foram avaliados em termos de melhoria total, melhoria acentuada ou melhoria parcial de acordo com os critérios de Furahashi, não foram detectadas diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento de resgate ($p > 0,05$) (tabela 3).

Discussão

Na maioria dos pacientes com PANSS, a causa específica da condição é desconhecida e esses casos são referidos como idiopáticos. Como a etiopatogênese exata não é bem compreendida, o tratamento da PANSS continua a ser controverso. Sozinhos ou em combinação com outros tratamentos, os corticoides sistêmicos são o tratamento mais comumente aceito para PANSS.² Terapias adicionais são necessárias para os pacientes que não melhoram adequadamente com tratamento sistêmico inicial com corticoides. A maioria dos autores apoia os efeitos benéficos das terapias de resgate, as favorece em relação a um segundo curso de tratamento com

Tabela 3 Recuperação auditiva dos grupos

| | Terapias de resgate | | <i>p</i> |
|-----------------------------|---------------------|--------------|----------|
| | OHB n (%) | CIT n (%) | |
| <i>Recuperação completa</i> | | | |
| Não | 21(77,8) | 24(80,0) | 0,837 |
| Sim | 6(22,2) | 6(20,0) | |
| <i>Grau de recuperação</i> | | | |
| Não | 13(48,1) | 12(40,0) | 0,364 |
| Leve | 7(25,9) | 5(16,7) | |
| Acentuada | 7(25,9) | 13(43,3) | |
| <i>Grau de recuperação</i> | | | |
| Não | 13(48,1) | 12(40,0) | 0,536 |
| Leve + acentuada | 14(51,9) | 18(60,0) | |

Teste qui-quadrado de Pearson.

CIT, corticoide intratimpânico; OHB, oxigenoterapia hiperbárica.

corticoides sistêmicos, porque as terapias com CIT e OHB estão associadas a um número menor de efeitos adversos.

As vantagens do tratamento com CIT são os seus efeitos secundários sistêmicos menores, em comparação com a administração sistêmica de corticoides, e a sua capacidade de administrar uma concentração mais elevada do medicamento à perilinfa.⁵ A terapia de resgate com CIT demonstrou proporcionar um ganho auditivo adicional em 38 a 53% dos pacientes.^{6,15} A Academia Americana de Otorrinolaringologia recomenda o uso de CIT em pacientes que apresentam recuperação incompleta. Além disso, as meta-análises que investigaram a eficácia do CIT como tratamento de resgate demonstraram redução significativa nos limiares auditivos.⁶⁻¹⁸

Em nossa clínica, a terapia de resgate é rotineiramente recomendada para pacientes com PANSS refratária, quase todos optam por um tratamento de segunda linha. Ambas as terapias de resgate foram explicadas aos pacientes e 30 deles escolheram a terapia com CIT. A média da audiometria tonal do grupo CIT foi de $71,47 \pm 25,32$ antes do tratamento e de $51,27 \pm 30,76$ após o tratamento. O ganho médio foi de $20,20 \pm 19,77$ e a variação no EDF foi de $16,13 \pm 22,76$.

Alguns autores sugeriram que a isquemia possa ser um fator patogênico importante no desenvolvimento de PANSS e que a terapia com OHB seja considerada útil para esses pacientes.¹⁰⁻¹² Nagahara et al.¹⁹ demonstraram que a tensão do oxigênio perilinfático está significativamente diminuída nos pacientes com PANSS em relação aos controles. Estudos em animais demonstraram que o oxigênio pode difundir-se facilmente através das membranas da orelha interna a partir do sangue e que a pressão parcial de oxigênio na perilinfa da orelha interna aumenta durante a terapia com OHB.⁹ Esse aumento da concentração de oxigênio nos fluidos da orelha interna pode nutrir elementos sensoriais da cóclea.²⁰

Muitos estudos têm demonstrado que a terapia com OHB é eficaz.²⁰⁻²² Nos últimos anos, alguns autores também relataram que a terapia com OHB é bem-sucedida como terapia de resgate.^{10-12,23-25} Lamm et al.²⁶ fizeram uma meta-análise da terapia com OHB como terapia de resgate e relataram um

ganho auditivo (> 10 dB) em 86% dos pacientes. Em nosso estudo, 27 pacientes concordaram em se submeter a essa terapia. A média de audiometria tonal do grupo OHB foi $60,59 \pm 22,75$ antes do tratamento e $47,78 \pm 24,43$ depois. O ganho médio foi de $12,81 \pm 13,31$ e a variação no EDF foi de $8,59 \pm 16,14$.

Poucos estudos avaliaram a eficiência da terapia com CIT e OHB em pacientes com PANSS refratária. Yang et al.²⁷ recentemente compararam a terapia de resgate com as terapias com OHB e CIT e observaram que uma modalidade não era superior à outra. Cvoronic et al.²⁸ confrontaram o uso de terapia com OHB e CIT para tratamento de resgate em um estudo randomizado prospectivo e demonstraram que ambas as opções foram bem-sucedidas. Em nosso estudo de pacientes com PANSS refratária, comparamos o ganho auditivo e os resultados de EDF com as duas terapias de resgate e em ambas os ganhos auditivos e EDFs foram semelhantes. A terapia com CIT mostrou ser melhor em termos de ganhos de audição e EDF, em comparação com a terapia OHB, mas não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Houve várias limitações neste estudo. Em primeiro lugar, não houve randomização e um grupo controle, dado o seu desenho retrospectivo. Apenas cinco pacientes recusaram o tratamento de resgate, o que resultou em um pequeno grupo controle, insuficiente para permitir comparações efetivas. No entanto, o objetivo principal do estudo foi comparar as terapias com CIT e OHB como tratamentos de resgate.

Os tratamentos com CIT e OHB apresentam mecanismos diferentes: CIT reduzem a inflamação na orelha interna por difusão através da janela redonda, enquanto a terapia com OHB aumenta a concentração de oxigênio na orelha interna com a difusão do sangue, ajuda assim na recuperação dos elementos sensoriais afetados da cóclea. Em nosso estudo, o tratamento com CIT produziu melhores ganhos auditivos do que a terapia com OHB, mas estudos maiores, com grupos controlados e randomizados, são necessários para identificar o melhor tratamento para pacientes com PANSS refratária.

Conclusão

CIT e terapia com OHB mostraram resultados semelhantes em pacientes com PANSS, mas estudos randomizados e controlados adicionais são necessários para demonstrar a melhor terapia para pacientes com perda auditiva súbita refratária.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Levie P, Desgain O, de Burbure C, Germonpré P, Monnoye JP, Thill MP, et al. Sudden hearing loss. *B-ENT*. 2007;3:33–43.
- Wilson WR, Byl FM, Laird LN. The efficiency of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol*. 1980;106:772–6.
- Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 1984;94:664–6.
- Plaza G, Herráiz C. Intratympanic steroids for treatment of sudden hearing loss after failure of intravenous therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137:74–8.
- Chandrasekhar SS. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol*. 2001;22:18–23.
- Ho GM, Lin HC, Shu MT, Yang CC, Tsai HT. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment. *Laryngoscope*. 2004;114:1184–9.
- Erdur O, Kayhan FT, Cirik AA. Effectiveness of intratympanic dexamethasone for refractory sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271:1431–6.
- Tezer MS, Baran Y, Erdur O, Ata N, Arslanhan M. Comparison of systemic, intratympanic and combination therapy of the steroids for the treatment of sudden sensorineural hearing loss. *J Med Sci*. 2013;33:353–9.
- Lamm K, Lamm C, Arnold W. Effect of isobaric oxygen versus hyperbaric oxygen on the normal and noise-damaged hypoxic and ischemic guinea pig inner ear. *Adv Otorhinolaryngol*. 1998;54:59–85.
- Muzzi E, Zennaro B, Visentin R, Soldano F, Sacilotto C. Hyperbaric oxygen therapy as salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss: review of rationale and preliminary report. *J Laryngol Otol*. 2010;124:1–9.
- Pezzoli M, Magnano M, Maffi L, Pezzoli L, Marcato P, Orione M, et al. Hyperbaric oxygen therapy as salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss: a prospective controlled study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:1659–66.
- Psillas G, Ouzounidou S, Stefanidou S, Kotsiou M, Giaglis GD, Vital I, et al. Hyperbaric oxygen as salvage treatment for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *B-ENT*. 2015;11:39–44.
- Sevil E, Bercin S, Muderris T, Gul F, Kiris M. Comparison of two different steroid treatments with hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;4:1–8.
- Furuhashi A, Matsuda K, Asahi K, Nakashima T. Sudden deafness: longterm follow-up and recurrence. *Clin Otolaryngol*. 2002;27:458–63.
- Xenellis J, Papadimitriou N, Nikolopoulos T, Maragoudakis P, Segas J, Tzagaroulakis A, et al. Intratympanic steroid treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a control study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134:940–5.
- Ng JH, Ho RC, Cheong CS, Ng A, Yuen HW, Ngo RY. Intratympanic steroids as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss? A meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:2777–82.
- Li H, Feng G, Wang H, Feng Y. Intratympanic steroid therapy as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional therapy: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Ther*. 2015;37:178–87.
- Garavello W, Galluzzi F, Gaini RM, Zanetti D. Intratympanic steroid treatment for sudden deafness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Otol Neurotol*. 2012;33:724–9.
- Nagahara K, Fisch K, Yagi M. Perilymph oxygenation in sudden and progressive sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 1983;96:57–68.
- Fujimura T, Suzuki H, Shiomori T, Uda T, Mori T. Hyperbaric oxygen and steroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264:861–6.
- Bennett MH, Kertesz T, Perleth M, Yeung P. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. *The Cochrane Library*; 2007.
- Filipo R, Attanasio G, Viccaro M, Russo FY, Mancini P, Rocco M, et al. Hyperbaric oxygen therapy with short duration intratympanic steroid therapy for sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 2012;132:475–81.

23. Ohno K, Noguchi Y, Kawashima Y, Yagishita K, Kitamura K. Secondary hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss in the subacute and chronic phases. *J Med Dent Sci.* 2010;57:127–32.
24. Horn CE, Himel HN, Selesnick SH. Hyperbaric oxygen therapy for sudden sensorineural hearing loss: a prospective trial of patients failing steroid and antiviral treatment. *Otol Neurotol.* 2005;26:882–9.
25. Desloovere C, Knecht R, Germonpré P. Hyperbaric oxygen therapy after failure of conventional therapy for sudden deafness. *B-ENT.* 2006;2:69–73.
26. Lamm K, Lamm H, Arnold W. Effect of hyperbaric oxygen therapy in comparison to conventional or placebo therapy or no treatment in idiopathic sudden hearing loss, acoustic trauma, noise-induced hearing loss and tinnitus. A literature survey. *Adv Otorhinolaryngol.* 1998;54:86–99.
27. Yang CH, Wu RW, Hwang CF. Comparison of intratympanic steroid injection, hyperbaric oxygen and combination therapy in refractory sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2013;34:1411–6.
28. Cvorovic L, Jovanovic MB, Milutinovic Z, Arsovic N, Djerić D. Randomized prospective trial of hyperbaric oxygen therapy and intratympanic steroid injection as salvage treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2013;34:1021–6.