



ARTIGO ORIGINAL

A comparison of single-dose and multiple divided daily-dose oral steroids for sudden sensorineural hearing loss[☆]



Gun Hee Yu ^a, Yong-Jun Choi ^a, Hahn Jin Jung ^b, Yun-Sung Lim ^a,
Seok-Won Park ^a, Chang Gun Cho ^a e Joo Hyun Park ^{a,*}

^a Ilsan Hospital, Dongguk University, College of Medicine, Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Goyang, Coreia

^b Chungbuk National University Hospital, Chungbuk National University College of Medicine, Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Cheongju, Coreia

Recebido em 25 de outubro de 2017; aceito em 14 de junho de 2018
Disponível na Internet em 21 de outubro de 2019

KEYWORDS

Sudden sensorineural hearing loss;
Steroid;
Dose;
Regimen

Abstract

Introduction: Glucocorticoids are considered the first-line therapy for sudden sensorineural hearing loss. But there is currently no consensus on administering them as a single dose versus multiple divided daily doses.

Objective: We aim to evaluate the treatment outcome of sudden sensorineural hearing loss between a single-dose and multiple divided daily doses of steroid treatment.

Methods: A total of 94 patients who were diagnosed and treated for sudden sensorineural hearing loss and followed up for more than three months were reviewed retrospectively. Patients were divided into single-dose and multiple divided-dose groups, based on their medication regimens. Hearing thresholds were repeatedly measured: on the initial visit and 1 week, 1 month, and 3 months after the initial treatment. Treatment outcomes were analyzed by comparing hearing recovery rates and post-treatment audiometric changes.

Results: The hearing threshold was significantly reduced at three months post-treatment in both groups. The hearing recovery rate of the single-dose group was significantly higher than that of the multiple divided-dose groups. Audiometric changes showed no statistical difference either in pure tone threshold or speech discrimination.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.06.001>

[☆] Como citar este artigo: Yu GH, Choi Y-J, Jung HJ, Lim Y-S, Park S-W, Cho CG, et al. A comparison of single-dose and multiple divided daily-dose oral steroids for sudden sensorineural hearing loss. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85:733–8.

* Autor para correspondência.

E-mail: parkzzu19@dongguk.ac.kr (J.H. Park).

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

PALAVRAS-CHAVE

Perda auditiva
neurosensorial
súbita;
Esteróide;
Dose;
Regime

Conclusion: When oral steroids are indicated for sudden sensorineural hearing loss, both a single dose and multiple divided doses can be effective for treatment and have comparable results. However, the single-dose regimen seems to be more efficacious than the divided-dose regimen. © 2018 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/>).

Comparação entre dose única e múltiplas doses diárias de corticoides para perda auditiva neurosensorial súbita

Resumo

Introdução: Os glicocorticoides são considerados terapia de primeira linha para perda auditiva neurosensorial súbita. Contudo, atualmente não há consenso em como para administrá-los, se em dose única ou múltiplas doses diárias.

Objetivo: Nosso objetivo é avaliar o resultado do tratamento da perda auditiva neurosensorial súbita com uma dose única ou várias doses diárias de tratamento com esteróides.

Método: Um total de 94 pacientes que foram diagnosticados e tratados para perda auditiva neurosensorial súbita e acompanhados por mais de três meses pós-tratamento foram avaliados retrospectivamente. Os pacientes foram divididos em grupos de dose única diária e dose diária dividida em múltiplas tomadas, baseado em seu regime medicamentoso. Os limiares auditivos foram medidos repetidamente: na visita inicial e em 1 semana, 1 mês e 3 meses após o tratamento inicial. Os resultados do tratamento foram analisados comparando-se as taxas de recuperação da audição e as alterações audiométricas pós-tratamento.

Resultados: O limiar auditivo foi significativamente reduzido aos três meses pós-tratamento em ambos os grupos. A taxa de recuperação auditiva no grupo de dose única foi significativamente maior do que no grupo de dose diária dividida em múltiplas tomadas. As alterações audiométricas não mostraram diferença estatística, tanto no limiar de tom puro quanto na discriminação da fala.

Conclusão: Quando esteróides orais são indicados para perda auditiva neurosensorial súbita, tanto uma dose única quanto múltiplas doses podem ser eficazes para o tratamento e têm resultados comparáveis. No entanto, o regime de dose única diária parece ser mais eficaz do que o regime de dose diária dividida em múltiplas tomadas.

© 2018 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

Os glicocorticoides são considerados terapia de primeira linha para perda auditiva neurosensorial súbita (PANSS) e podem ser administrados sistemicamente (geralmente por via oral). Embora o mecanismo do uso do esteroide na orelha interna permaneça incerto, altas concentrações de esteróides na orelha interna pela administração de altas doses de esteróides orais mostraram um efeito terapêutico adequado.¹ No entanto, atualmente não há consenso entre administrar cem corticosteróides uma dose única *versus* dose diária dividida em múltiplas tomadas.

As vantagens do regime de dose única são menor supressão da eixo hipotálamo-hipófise-adrenal² e pico de concentração plasmática elevado.³ É importante salientar que o regime de doses divididas também tem vantagens, inclusive alta concentração plasmática média³ e um menor número de comprimidos em cada dose.

Atualmente não está claro o que seria mais importante – o pico ou a concentração plasmática média – em relação

ao tratamento com esteróides da PANSS e a eficácia de cada regime ainda não foi comparada.

As diretrizes da *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (AAO-HNS) recomendam o seguinte esquema de dose única: prednisolona 1 mg /kg/dia por sete a 14 dias e, em seguida, diminuir a dose ao longo de um período similar.⁴ Embora se saiba que uma dose única a cada manhã causa menor supressão adrenal, a dose diária de esteróides orais é comumente dividida nas clínicas para encorajar a adesão dos pacientes, simplifica o processo de tomada de comprimidos. O objetivo deste estudo foi comparar os resultados do tratamento de pacientes com PANSS entre uma dose única e múltiplas doses divididas de um tratamento com esteróides.

Método

Foram incluídos no estudo 129 com PANSS (idade > 18 anos), que foram tratados com esteróides orais e tiveram mais

de três meses de acompanhamento entre julho de 2013 e maio de 2016. A PANSS foi diagnosticada em pacientes que apresentavam perda de mais de 30 decibéis (dB) em três frequências contíguas no seu primeiro episódio de perda auditiva súbita. Pacientes que foram tratados com uma terapia combinada de esteroides intratimpânicos ou um regime de tratamento diferente, pacientes com otite média crônica, aqueles que no fim foram diagnosticados com doença de Ménière, neuroma acústico ou síndrome de Ramsay Hunt e indivíduos que não tiveram seguimento foram excluídos.

Os prontuários dos participantes foram revisados retrospectivamente. Setenta (54%) dos pacientes eram homens e 59 (46%) eram mulheres. A média foi de 55,5 anos (18 a 79). A orelha direita foi acometida em 55 casos, a orelha esquerda em 68 casos e ambas as orelhas em sete casos. Os pacientes foram divididos em dois grupos, baseados no regime de esteroides:

Grupo de dose única: prednisolona 1 mg / kg (ou metil-prednisolona 0,8 mg / kg) uma vez ao dia por cinco dias e doses decrescentes (0,8 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,4 mg/ kg e 0,2 mg/ kg por dois dias, sequencialmente).⁵

Grupo de dose diária dividida em múltiplas tomadas: a mesma dose, dividida em três tomadas iguais, três vezes ao dia e doses decrescentes.

Audiometria tonal (PTA) e logoaudiometria foram feitas na visita inicial e uma semana, duas semanas, um mês, dois meses e três meses após o tratamento inicial. O limiar da PTA foi calculado pelas frequências médias dos limiares auditivos (500, 1000 (x 2), 2000 (x 2), 4000 Hz).

O escore de discriminação da fala (DF) foi obtido pela logoaudiometria (0 a 100%). Esses valores foram obtidos a cada consulta de seguimento e os resultados do seguimento inicial e final foram avaliados. A melhoria da audição foi avaliada de acordo com os critérios de Siegel de recuperação auditiva na surdez súbita (tabela 1).⁶

Recuperação completa, parcial e discreta foram consideradas como recuperação auditiva.

Comparações entre PTA e DF pré e pós-tratamento em cada grupo foram feitas com o teste *t* pareado. O teste do qui-quadrado foi usado para comparar a taxa de recuperação auditiva entre os dois grupos e o teste *t* de Student foi usado para avaliar a diferença entre o limiar da PTA e a DF pré e pós-tratamento entre os dois grupos. As análises estatísticas foram feitas com o *software* Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 18.0 para Windows. O critério para significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa de nosso hospital (ID n° 2017-08-013).

Resultados

O grupo de dose única incluiu 34 pacientes e o grupo de dose diária dividida em múltiplas tomadas tinha 95 pacientes, de acordo com o regime de esteroides. Os dados demográficos de cada grupo estão resumidos na tabela 2. Os limiares da PTA pré-tratamento foram de 70,8 dB e 70,6 dB no grupo de dose única e no grupo de doses divididas, respectivamente ($p = 0,997$). Os escores de DF também não foram diferentes entre os grupos antes do tratamento. Não houve diferenças significativas em idade, sexo, incidência de vertigem associada, hipertensão e diabetes mellitus e intervalo de início da perda auditiva e tratamento com esteroides entre os dois grupos (tabela 2).

O limiar auditivo e a DF foram significativamente reduzidos aos três meses pós-tratamento em ambos os grupos (fig. 1). No entanto, PTA e DF pós-tratamento não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos (fig. 2) (PTA, $p = 0,543$; DF, $p = 0,671$).

Trinta dos 34 pacientes no grupo de dose única (recuperação completa: 13, recuperação parcial: quatro 4,

Tabela 1 Critérios de Siegel⁶

Critérios de Siegel

Recuperação completa	Audição final melhor do que 25 dB
Recuperação parcial	Ganho maior do que 15 dB, audição final de 25 a 45 dB
Recuperação discreta	Ganho maior do que 15 dB, audição final pior do que 45 dB
Sem melhoria	Ganho menor do que 15 dB ou audição final pior do que 75 dB

Tabela 2 Características demográficas dos pacientes nos grupos de dose única e doses divididas

	Grupo de dose única (n = 34)	Grupo de doses divididas (n = 95)	p-valor
Idade (anos)	55,4 ± 4,4	55,5 ± 3,0	0,965
Sexo (M/F)	18/16	52/43	1,000
Pré PTA (dB)	70,8 ± 11,0	70,6 ± 5,4	0,977
Pré DF (%)	28,7 ± 12,6	28,4 ± 6,2	0,967
Tontura	9	20	0,422
Hipertensão	11	30	0,934
Diabetes <i>mellitus</i>	9	31	0,528
Intervalo inicial PA-Tx (dias)	3,4 ± 0,8	5,1 ± 1,4	0,027

DF, discriminação da fala; PA, perda auditiva, PTA, audiometria tonal; Tx, tratamento.

Os dados são apresentados como média ± IC 95%.

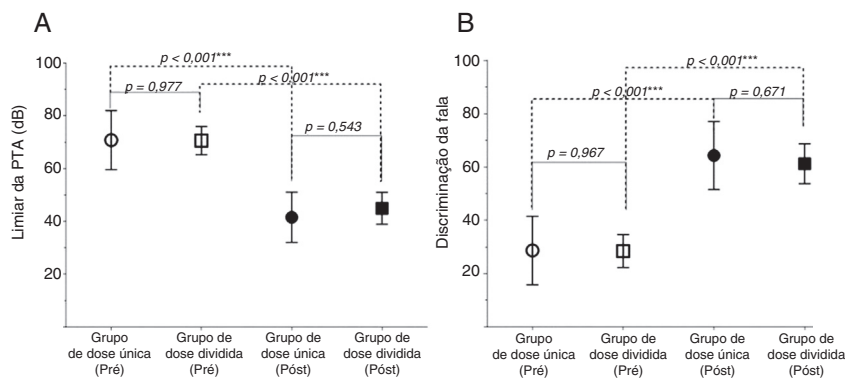


Figura 1 Limiar pré e pós-tratamento da PTA (A) e DF (B) nos dois grupos.

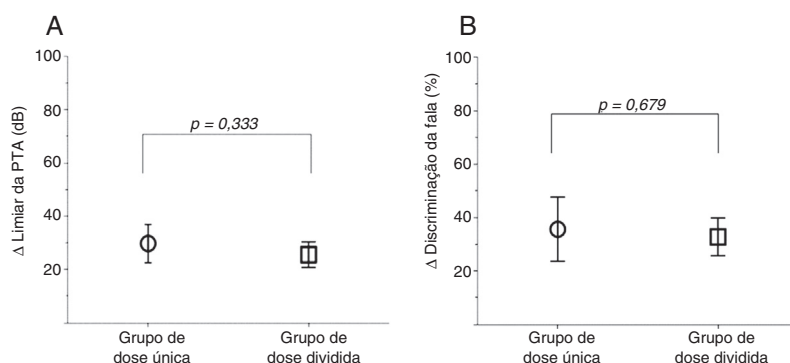


Figura 2 Comparação da mudança do limiar da PTA (A) e DF (B) entre os dois grupos.

Tabela 3 Taxa de recuperação auditiva dos dois grupos

	Grupo de dose única (n = 34)	Grupo de dose dividida (n = 95)
Recuperação completa	13 (38%)	34 (36%)
Recuperação parcial	4 (12%)	8 (8%)
Recuperação discreta	13 (38%)	14 (15%)
Sem melhoria	4 (12%)	39 (41%)

recuperação discreta: 13) e 56 de 95 indivíduos (recuperação completa: 34, recuperação parcial: oito, recuperação discreta: 14) mostraram melhoria na audição (tabela 3). A taxa de recuperação da audição do grupo de dose única foi significativamente maior do que a do grupo com a dose diária dividida em múltiplas doses ($p = 0,003$). Ao considerar apenas a recuperação completa e parcial, não houve diferença significativa na taxa de recuperação auditiva entre os dois grupos (17/34 [50%] vs. 42/95 [59%], $p = 0,317$) (tabela 3).

Alterações pré e pós-tratamento do limiar da PTA e DF em cada grupo não foram diferentes ($p = 0,333$ e $0,679$, respectivamente). Nenhum efeito colateral grave do uso do esteroide foi observado em qualquer dos pacientes.

Discussão

A etiologia da PANSS ainda não está clara. Embora existam várias hipóteses para explicar as causas da PANSS, inclusive reação autoimune, problemas metabólicos e trauma,

sabe-se que fatores virais e vasculares, que resultam em diminuição do suprimento sanguíneo para a cóclea, desempenham papéis centrais.⁷ Portanto, várias terapias foram introduzidas para melhorar a perfusão coclear, os esteroides foram comprovados como os mais eficientes.⁸ No entanto, não existe um regime posológico estabelecido para esteroides orais e não há consenso sobre o que seria mais importante no tratamento da PANSS, o pico ou as concentrações plasmáticas médias de esteroides. Embora as diretrizes da AAO-HNS recomendem um regime de dose única,⁴ muitos médicos com frequência ainda prescrevem um regime de dose dividida devido a várias preocupações, como as complicações com altas doses únicas de esteroides e a adesão do paciente. Além disso, os médicos que cuidam de pacientes com PANSS tendem a estar menos sintonizados com possibilidade de supressão adrenal induzida pela medicação.

Há poucos dados na literatura sobre a comparação da eficácia entre diferentes esquemas de dose de esteroides orais na PANSS. Acreditamos que esta é a primeira descrição da

maior eficácia de um regime de dose única em comparação com um regime de dose dividida. Em nosso estudo, dividimos os pacientes em dois grupos de acordo com o regime de esteroides (dose única *versus* dose dividida). Os efeitos terapêuticos dos regimes posológicos na PANSS foram avaliados através de limiares tonais pré e pós-tratamento e escores de discriminação da fala, de acordo com os critérios de Siegel.⁶ Verificamos que o regime de dose única apresentou vantagem na recuperação da audição, quando a recuperação discreta, parcial e completa foi definida como "recuperação auditiva" (88% vs. 29%). Quando a recuperação discreta foi excluída da "recuperação auditiva", não houve diferença estatística entre os dois grupos (50% vs. 42%). Portanto, devemos ser mais cautelosos ao afirmar que a recuperação da audição é significativamente melhor com um regime de dose única do que com um regime de dose dividida. Pacientes com PANSS profunda no grupo de dose única apresentaram um limiar médio de PTA pré e pós-tratamento de 105,6 e 70,9, respectivamente. Pacientes com PANSS profunda no grupo de dose dividida apresentaram um limiar da PTA pré e pós-tratamento de 110,9 e 84,1, respectivamente. Apenas dois dos 27 pacientes com limiar auditivo inicial > 90 dB apresentaram audição usável (limiar de PTA <40 dB) após o tratamento com esteroides (recuperação completa: uma, recuperação parcial: uma). Ao se considerar a melhoria do limiar auditivo (a mudança no limiar da PTA), não houve diferença significativa entre os dois grupos ($34,9 \pm 6,9$ vs. $27 \pm 5,3$, $p = 0,338$) em pacientes com PANSS profunda.

A meia-vida da prednisolona oral foi relatada como de 2,6 a 3,8 horas, a qual variava de acordo com a dose.⁹ Com 60 mg, foi relatada uma meia-vida $3,0 \pm 0,4$ horas. É interessante notar que o pico de concentração aumenta linearmente, mas não de forma diretamente proporcional ao tamanho da dose.¹⁰ Com 60 mg de prednisolona oral, o pico de concentração foi de $520,0 \pm 69,7$ ng/mL, enquanto a clearance total foi de $10,9 \pm 3,5$ L/h.¹¹ Portanto, pode-se concluir que a dose única do esteroide teve a vantagem de um pico de concentração plasmática alto, que foi quase eliminado antes da administração seguinte, enquanto que a mesma dose, dividida igualmente em três tomadas, teve a vantagem de uma concentração plasmática média elevada. No entanto, poucos estudos compararam o efeito de diferentes regimes posológicos.

Recentemente, a comparação da eficácia de regimes de esteroides divididos em duas e três tomadas em pacientes com PANSS foi relatada.¹² Os autores demonstraram que o regime de doses divididas em duas tomadas (40 mg de prednisolona de manhã, 20 mg à noite) apresentou melhores resultados na recuperação da audição em comparação com o regime de doses divididas em três tomadas (20 mg de prednisolona três vezes ao dia).¹² Em relação ao pico e à concentração média, nossos achados mostraram resultados semelhantes aos do estudo anterior e concluiu-se que o pico de concentração plasmática de esteroides pode desempenhar um papel importante na recuperação da PANSS. Para uma comparação mais razoável de pico e concentração média, um regime de dose única deveria ter sido incluído, como foi feito neste estudo, porque uma dose única tem um pico de concentração plasmática mais alto do que um regime de doses divididas em duas tomadas.

Quarenta pacientes com diabetes *mellitus* apresentaram prognóstico ruim em comparação com pacientes sem diabetes ($n = 89$, $p = 0,003$) e esse resultado é consistente com estudos anteriores.¹³ Entretanto, não houve uma associação estatisticamente significativa entre a idade (< 60 ou ≥ 60) e o resultado do tratamento ($p = 0,216$) em nosso estudo. Ao comparar a taxa de recuperação entre os pacientes com PANSS com vertigem ($n = 30$) e sem vertigem ($n = 99$), a taxa de recuperação não foi estatisticamente diferente (42% vs. 40%, $p = 0,667$).

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiro, vários fatores de risco suspeitos para PANSS não estavam disponíveis a partir dos dados resgatados retrospectivamente, inclusive históricos pessoais de tabagismo, exposição ao ruído e fatores de risco cardiovascular, como índice de massa corporal, níveis de colesterol e histórico familiar de doença cardiovascular. Esses dados também incluiriam informações sobre o estado imunológico dos participantes, o que pode ter causado algum viés. No entanto, confirmamos que os principais fatores de risco, inclusive idade, limiar auditivo na apresentação inicial, intervalo entre a perda auditiva e tratamento, e incidências de vertigem, hipertensão e diabetes associadas, não foram diferentes entre os dois grupos antes da terapia com esteroides. Além disso, a maioria dos pacientes incluídos neste estudo tem uma faixa de PTA de perda auditiva moderada a grave. Segundo, uma amostra relativamente pequena de participantes do grupo de dose única foi incluída no estudo, em comparação com o grupo de doses divididas. Como tentamos incluir pacientes no mesmo período de tratamento, e uma parte substancial dos pacientes que foram tratados com uma dose única de esteroides de manhã recebeu tratamento com esteroides intratimpânicos simultaneamente, eles foram excluídos da análise. Terceiro, os pacientes com PANSS que não receberam tratamento com esteroides não puderam ser incluídos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores do limiar auditivo pós-tratamento nos dois grupos; portanto, o resultado pode ser interpretado de forma diferente se outros critérios de recuperação auditiva forem usados.

Os pacientes incluídos no estudo não apresentaram efeito colateral grave pelos esteroides; no entanto, ocorreram efeitos colaterais menores, como elevação temporária da pressão arterial ou da glicemia e sintomas gastrointestinais, em alguns pacientes.

Este estudo sugere vantagem de um regime de dose única em comparação com dose diária dividida em várias tomadas em pacientes com PANSS. É significativo que poucos estudos tenham pesquisado esse tópico anteriormente. Mais estudos são necessários para avaliar se o pico ou a concentração média de um esteroide plasmático é eficaz para um melhor resultado da audição em PANSS, inclusive os efeitos colaterais em longo prazo de esteroides, ao considerar essas limitações

Conclusão

Quando os esteroides orais são indicados para PANSS, tanto a dose única como a dose dividida em múltiplas tomadas podem ser eficazes e têm resultados comparáveis. No entanto, o regime de dose única parece ser mais eficaz do que o regime de doses divididas na recuperação auditiva,

mesmo considerando a possibilidade de supressão da função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Kakehata S, Sasaki A, Oji K, Futai K, Ota S, Makinae K, et al. Comparison of intratympanic and intravenous dexamethasone treatment on sudden sensorineural hearing loss with diabetes. *Otol Neurotol*. 2006;27:604–8.
2. Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol*. 1978;13:833–7.
3. Derendorf H, Mollmann H, Barth J, Mollmann C, Tunn S, Krieg M. Pharmacokinetics and oral bioavailability of hydrocortisone. *J Clin Pharmacol*. 1991;31:473–6.
4. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Barrs DM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146:1–35.
5. Lee HK, Yang HD, Kim MS, Han JW, Chon KM, Kim HN. The efficacy of stellate ganglion block in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg*. 1999;42:311–6.
6. Siegel LG. The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*. 1975;8:467–73.
7. Mattox DE, Lyles CA. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol*. 1989;10:242–7.
8. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol*. 1980;106:772–6.
9. Pickup ME. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin Pharmacokinet*. 1979;4:111–8.
10. Toothaker RD, Craig WA, Welling PG. Effect of dose size on the pharmacokinetics of oral hydrocortisone suspension. *J Pharm Sci*. 1982;71:1182–5.
11. Lee KH. Bioavailability of oral prednisolone. *Seoul J Med*. 1991;32:131–7.
12. Nam GY, Ko JB, Lee HH, Kwon JH. Comparison of the short-term effect of steroid dosage regimens in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg*. 2017;60:63–8.
13. Kuhn M, Heman-Ackah SE, Shaikh JA, Roehm PC. Sudden sensorineural hearing loss: a review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Trends Amplif*. 2011;15:91–105.