

Surdez súbita em paciente em uso de tadalafil: um relato de caso clínico

Sudden deafness in a patient with tadalafil use: a clinical case report

Ben-Hur Santiago Assunção¹, Carolina Ferreira Marques^{2*}

¹Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia; ²Mestre em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. Professora Assistente do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.

Resumo

Introdução: a Surdez Súbita (SS) é uma emergência médica de baixa prevalência, porém com potencial de perda auditiva irreversível para o paciente. Possui diversos e ainda incertos mecanismos etiopatológicos. Recentemente a literatura vem trazendo a associação da SS com a classe dos inibidores da fosfodiesterase-5 (IPDE-5), a qual inclui medicamentos para tratamento de impotência sexual. **Objetivo:** relatar caso clínico de paciente idoso que apresentou SS após fazer uso de medicamento da classe dos IPDE-5, pesquisando na literatura qual a provável fisiopatologia. **Metodologia:** trata-se de estudo qualitativo, descritivo do tipo relato de caso clínico, realizado através da coleta de dados do prontuário médico, que foram comparados com literatura especializada. **Resultado:** paciente masculino, 72 anos, engenheiro, procurou atendimento referindo hipoacusia e plenitude auricular à direita notados subitamente há três dias. Relata ter feito uso de Tadalafil 5mg, anteriormente aos sintomas. Anamnese e exame físico direcionaram para hipótese diagnóstica de SS, de modo que exames complementares foram solicitados. À audiometria evidenciou-se perda auditiva sensorineural moderada a severa em orelha direita. Após tratamento com prednisolona oral e mesilato de codergocrina, paciente apresentou melhora, com audiometria evidenciando perda sensorineural leve em orelha direita. **Conclusão:** a relação entre SS e o uso de IPDE-5 está cada vez mais evidente de acordo com a literatura. É provável que possa haver ativação de vias de estresse celular, contribuindo para patologia.

Palavras-Chave: Perda Auditiva Súbita. Tadalafila. Inibidores da Fosfodiesterase 5

Abstract

Introduction: Sudden Deafness (SS) is a medical emergency with low prevalence, but with a potential for irreversible hearing loss for the patient. It has several and still uncertain etiopathological mechanisms. Recently the literature has been bringing the association of SS with the class of inhibitors of fosfodiesterase-5 (IPDE-5), which includes medications for sexual impotence treatment. **Objective:** to report a clinical case of an elderly patient who presented SS after using a drug of the IPDE-5 class, investigating in literature the probable pathophysiology. **Methodology:** this is a qualitative and descriptive study, type study of clinical case report, performed through the collection of data via medical records, which was compared with specialized literature. **Results:** 72-year-old male patient, an engineer, sought medical attention referring hypoacusis and aural fullness to the right, suddenly noticed three days ago. He reports having taken Tadalafil 5mg, prior to symptoms. Anamnesis and physical examination directed to the diagnostic hypothesis of SS, thus complementary tests were requested. An audiometry evidenced moderate to severe sensorineural hearing loss in the right ear. After treatment with oral prednisolone and codergocrine mesylate, the patient presented improvement, with audiometry evidencing mild sensorineural loss in the right ear. **Conclusion:** the relation between SS and the use of IPDE-5 is increasingly evident according to the literature. It is probable that there may be activation of cellular stress pathways, contributing to pathology.

Keywords: Hearing Loss. Sudden. Tadalafil. Phosphodiesterase 5 Inhibitors

INTRODUÇÃO

A surdez súbita (SS) é definida como uma perda da acuidade auditiva que pode surgir de maneira abrupta, ou ao longo de horas a poucos dias. Rolhas de cera, corpos estranhos e secreções podem ocasionar perda auditiva súbita, porém o termo SS se enquadra apenas

para uma redução brusca da capacidade auditiva ao nível do aparelho acústico neurosensorial ⁽¹⁾. A perda auditiva idiopática de pelo menos 30 decibéis (dB) em três frequências consecutivas e ocorrendo dentro de três dias faz o diagnóstico de perda auditiva neurosensorial súbita ⁽²⁾.

Por ano, a cada 100 mil habitantes, cerca 5 a 20 são acometidos por SS ⁽³⁾. A média de idade do acometimento é de 45,4 anos, sendo mais prevalente na etnia branca ⁽⁴⁾. A etiogênese e patogênese da SS são alguns dos aspectos mais estudados, porém continuam sendo alvo de inúmeros questionamentos ⁽⁵⁾.

Correspondente/Corresponding: *Carolina Ferreira Marques – E-mail: carolinamarques1711@gmail.com – End: Avenida Rio Branco, 1133, Bairro Joaquim Romão, CEP: 45200-585 Tel: (73) 9 8833-5287

As drogas ototóxicas são capazes de gerar dano coclear e consequente perda auditiva neurossensorial. Essas, por sua vez, são medicamentos terapêuticos ou outras substâncias químicas responsáveis por disfunção e degeneração celular dos tecidos da orelha interna ⁽⁶⁾.

O primeiro registro de SS relacionada a inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (IPDE-5) foi documentado em 2007, no qual foi pressuposta a provável relação da perda auditiva com uso do Sildenafil ⁽⁷⁾. Desse modo, a agência americana Food and Drug Administration (FDA) iniciou rotulagem mais rigorosa dessa classe de fármacos em virtude dos recentes relatos de SS associada ao uso de IPDE-5 ⁽⁸⁾. Um estudo transversal também observou a associação da perda auditiva em pacientes que relataram fazer uso de IPDE-5, restrito ao Sildenafil ⁽⁹⁾.

A perda auditiva súbita é uma emergência otorrinolaringológica que requer tratamento imediato. Entretanto, mesmo depois da realização de vários estudos, nenhum tratamento apresentou eficácia comprovada ⁽¹⁰⁾. Portanto, estudos como meta análise e revisão sistemática se fazem necessários para orientar o tratamento, já que esse é duvidoso e incerto ^(11,12).

Diversos relatos associando SS e uso de IPDE-5 têm sido encontrados, por isso há necessidade de encarar o uso de tais medicamentos como fator de risco para perda auditiva neurossensorial. Assim, novos estudos sobre os efeitos da classe IPDE-5 na toxicidade da orelha interna devem ser realizados ⁽¹³⁾.

Tendo em vista recentes casos de SS associado ao uso de IPDE-5, o presente estudo objetivou apresentar um relato caso clínico de surgimento de SS em paciente idoso que fizera uso de IPDE-5, assim como utilizar dados da literatura para explicar e relacionar uma provável relação dos IPDE-5 com a SS.

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de um estudo qualitativo, descritivo, do tipo relato de caso clínico realizado em uma clínica especializada em otorrinolaringologia, Otorrinos e Associados, no município de Jequié- BA. O caso clínico refere-se a um paciente do sexo masculino, 72 anos, que após uso de Tadalafila apresentou surdez súbita.

Para realização deste estudo, foi solicitada a autorização da clínica para contato com o paciente. Seguiu-se o contato com o mesmo, e após seu consentimento para participar do estudo, através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), foi realizada a coleta

de dados disponibilizada pelo próprio estabelecimento e pelo paciente. Os dados foram coletados por meio da digitalização do prontuário médico do paciente, no mês de junho de 2017. Para análise dos dados, foi observado, inicialmente, o acompanhamento do mesmo na clínica. Os dados colhidos foram descritos e comparados conforme a literatura científica especializada que aborda o tema. Todas as despesas referentes à pesquisa foram custeadas pelos pesquisadores.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, campus de Jequié, no mês de fevereiro de 2017, parecer de número 1.946.750, CAAE Nº 59119616.4.0000.0055.

RELATO DE CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 72 anos, pardo, casado, engenheiro, procurou atendimento otorrinolaringológico referindo hipoacusia e plenitude aural à direita notados subitamente há 3 dias. Negava vertigem, zumbido, sintomas gripais ou nasais. Relatou uso de tadalafila 5mg antecedendo o aparecimento dos sintomas. Referiu fazer uso regular de enalapril, hidroclorotiazida e atenolol para hipertensão arterial sistêmica (HAS) e relatou ser portador de hipercolesterolemia sem a necessidade atual de uso de medicamentos.

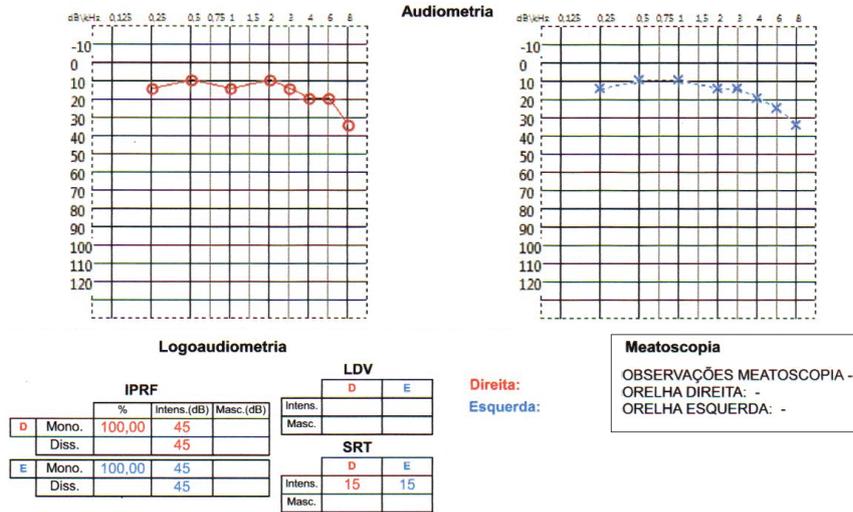
Referiu etilismo social, negou tabagismo, uso de drogas ilícitas, alergia a medicamentos ou história familiar de perda auditiva. Referiu ser portador de cisto aracnoide em fossa temporal esquerda com necessidade apenas de controle clínico (SIC). Relatou já ter realizado audiometria em 2011 onde apresentou apenas perda auditiva aos sons agudos (SIC).

Ao exame físico, paciente apresentava-se em bom estado geral, corado, hidratado, orientado no tempo e espaço, com pressão arterial 130x90mmHg. Não apresentava alterações à otoscopia, rinoscopia anterior e orofaringoscopia.

Foram solicitados os exames complementares que consistiram em audiometria completa, emissões otoacústicas (OEA), potencial evocado auditivo do tronco encefálico (PEATE ou BERA), fibronasofaringoscopia e avaliação laboratorial (hemograma, glicemia de jejum, VHS, PCR, Fator Reumatoide, Fator Anti-Nuclear, Complemento total e C3 e C4, T4 livre, TSH, Anticorpo Anti-68Kd, TP, TTPA, TS, Uréia, Creatinina).

Observou-se à audiometria prévia (Figura 1), realizada em 10/01/2011, que o paciente possuía perda auditiva leve bilateral na frequência de 8KHz.

Figura1 – Audiometria prévia. Descrição no texto.

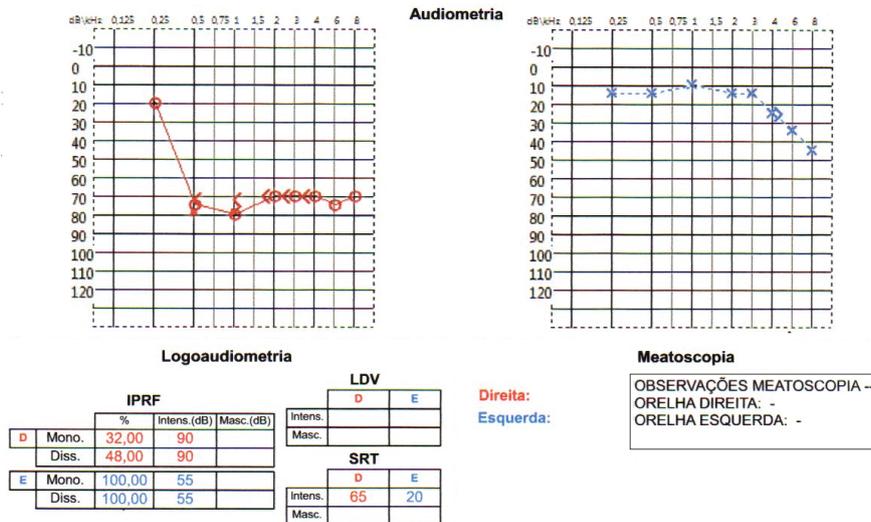


Fonte: Autoria Própria

A audiometria realizada um dia após o atendimento (Figura 2) evidenciou perda auditiva sensorioneural moderada a severa a partir de 500Hz na orelha direita (OD) e perda auditiva leve em 6 e 8KHz na orelha esquerda (OE); curvas timpanométricas tipo A em ambas as orelhas; Índice de Reconhecimento de Fala (IRF) (Figura 2) de 32% para monossílabos e 48% para dissílabos na OD, e IRF de 100% na OE, ausência de reflexos contra-laterais à direita. A PEATE evidenciou atraso nas latências absolutas na

orelha direita e intervalos inter-picos preservados bilateralmente, ou seja, sem achados de patologia retro-coclear. A OEA consistiu em produto de distorção compatível com achados obtidos na audiometria. A fibronasofaringoscopia, realizada no mesmo dia do atendimento, evidenciou mucosa nasal discretamente congesta, conchas nasais inferiores e médias normotróficas, crista septal condromeriana à direita não obstrutiva, meatos, recessos esfenotmoidais e nasofaringe livres.

Figura 2 – Audiometria após quadro clínico. Descrição no texto



Fonte: Autoria Própria

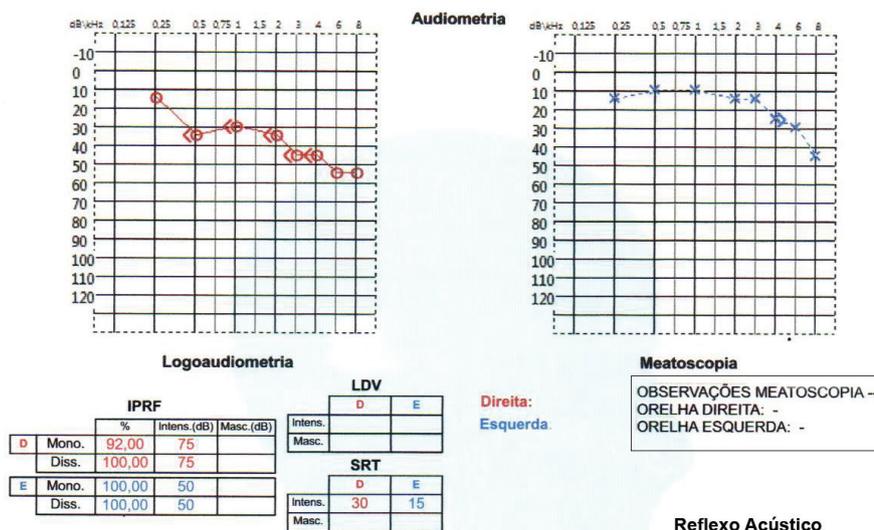
Diante dos resultados apresentados, foram prescritos prednisolona 1mg/Kg/dia na primeira semana e mesilato de codergocrina 6mg à noite, e foram solicitadas ressonância magnética dos condutos auditivos internos e ângulo pontocerebelar com gadolínio e nova audiometria em 7 dias.

A audiometria (Figura 3) realizada sete dias após o atendimento mostrou perda sensorioneural leve a moderada, IRF (Figura 3) de 92% para monossílabos e 100% para dissílabos na orelha direita, e perda auditiva leve em 6 e 8KHz na OE, reflexos presentes bilateralmente, sem recrutamento. Após estes resultados, foi realizada a

redução gradual da prednisolona com retirada completa ao fim de catorze dias, assim como a retirada do mesilato

de codergocrina 6mg ao fim de vinte e um dias. O paciente referiu ganho auditivo substancial no ouvido direito.

Figura 3 – Audiometria após terapêutica. Descrição no texto

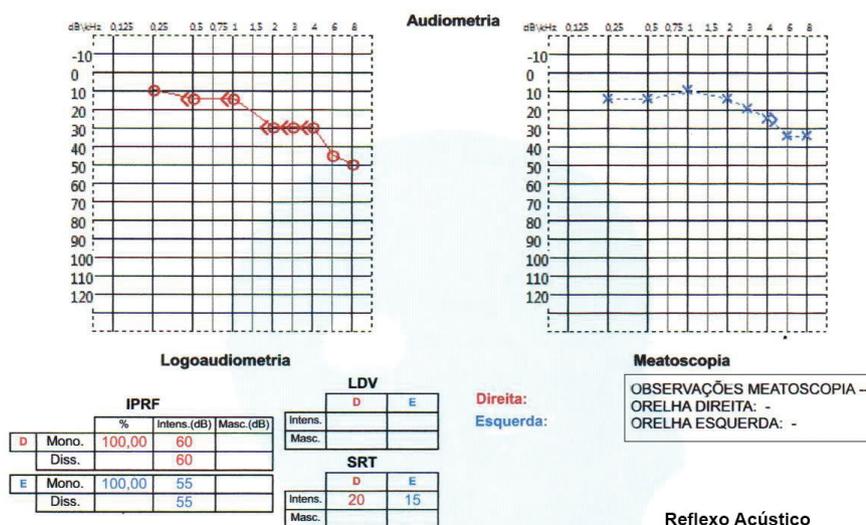


Fonte: Autoria Própria

Após 30 dias do atendimento, o paciente realizou a terceira audiometria (Figura 4), que evidenciou perda sensorioneural leve a partir de 2KHz na orelha direita, além de perda leve nas frequências 6 e 8KHz na OE, IRF de 100% em ambas as orelhas. Apresentou hemograma, glicemia de jejum, T4 livre e TSH, VHS, PCR quantitativo, complemento total e frações C3 e C4, TP, TTPA e TS, uréia

e creatinina normais, fator reumatoide e fator anti-nuclear com resultados negativos. O paciente não realizou a pesquisa do Anticorpo Anti-68Kd. A ressonância magnética dos Conduitos Auditivos Internos/ângulo pontocerebelar com gadolínio evidenciou cisto aracnóide na fossa temporal esquerda em controle evolutivo, sem aumento em comparação ao exame anterior.

Figura 4 – Audiometria após trinta dias de atendimento. Descrição no texto



Fonte: Autoria Própria

O paciente manteve acompanhamento ambulatorial sem mais apresentar queixas relacionadas à audição.

DISCUSSÃO

O relato do caso clínico evidenciou um paciente que, de acordo com a clínica e exames complementares, foi diagnosticado com surdez súbita (SS). Porém, a relevância deste caso consiste na associação entre a SS e o uso de inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (IPDE-5), relação que recentemente tem sido relatada na literatura científica. A incidência de SS em pacientes que usam IPDE-5 é de menos que 0,01% sendo considerada muito rara.

A surdez súbita caracteriza-se por um déficit auditivo superior a 30 dB, no mínimo em três frequências consecutivas, podendo se instalar de maneira abrupta ou ocorrer em três dias. Para vários pacientes, a origem da perda é desconhecida mesmo após exaustiva investigação⁽¹⁴⁾. É considerada urgência otológica de baixa prevalência, que causa desagradável experiência para o paciente e grande apreensão ao médico⁽³⁾.

Na maior parte dos casos, a SS é unilateral e os principais sintomas associados a esta condição são zumbido - presente em 80% dos pacientes - e a tontura, presente em 30% destes. A tendência é que o zumbido desapareça de maneira gradual, entretanto pode continuar mesmo após resolução da perda auditiva⁽¹⁾. A SS apresenta incidência igual entre homens e mulheres⁽⁵⁾. No caso clínico, o paciente apresentava apenas plenitude aural como sintoma associado, negando zumbido e tontura. Porém, corrobora com a literatura o fato do quadro se apresentar de maneira abrupta e ser unilateral.

As etiologias vascular e viral são bastante aceitas, contudo causas autoimunes e de rompimento das membranas do labirinto membranoso também têm sido investigadas⁽⁵⁾. As drogas ototóxicas como aminoglicosídeo, salicilatos, diuréticos e a vancomicina também são capazes de gerar dano coclear e consequente perda auditiva neurossensorial, pois são medicamentos terapêuticos ou outras substâncias químicas responsáveis por disfunção e degeneração celular dos tecidos da orelha interna⁽⁶⁾.

O óxido nítrico (NO) é produzido através da enzima óxido nítrico sintetase (NOS) localizada nas células endoteliais, sendo responsável por ativar a enzima guanilato ciclase solúvel (GC) que fará a catalisação do trifosfato de guanosina (GTP) em monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), o qual irá propiciar o relaxamento da musculatura, aumento do diâmetro dos vasos e consequente incremento do fluxo sanguíneo⁽¹⁵⁾.

A enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5) está presente na musculatura lisa do corpo cavernoso do pênis e em outros tecidos do corpo humano e sua função é degradar o GMPc. Portanto, como o próprio nome já explicita, a classe de medicamentos IPDE-5, age inibindo a PDE-5, causando consequente acúmulo de GMPc, o que proporciona o relaxamento da musculatura lisa e o enchimento sanguíneo do corpo cavernoso do pênis⁽¹⁶⁾. No caso clínico, o paciente relatou ter feito uso de tadalafila, cursando posteriormente com hipoacusia. Esta correlação, juntamente com os relatos de casos semelhantes obtidos

na literatura científica, foi o que direcionou a hipótese diagnóstica para SS.

A relação dos efeitos do NO com a perda da audição é fato conhecido na literatura, mais precisamente associado à meningite bacteriana, toxina de cisplatina e perda auditiva induzida por gentamicina. Os IPDE-5 podem intensificar os efeitos do NO ou mimetizá-los devido ao acúmulo do GMPc, o que leva a indução da expressão gênica⁽⁸⁾. A proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e o fator nuclear Kappa B (NF-kb), especificamente em relação a orelha, podem ter sua expressão induzida pelo acúmulo do GMPc^(17,18).

A MAPK possui dois subtipos importantes, a c-jun n-terminal quinase (JNKs) e a isoforma p38, que são encontradas ativas em resposta ao estresse celular. Em 2007, um estudo encontrou ativação das JNKs, após perda auditiva adquirida por trauma acústico, em modelo animal⁽¹⁹⁾, o que demonstra potencial de regulação positiva para JNKs em virtude do aumento do GMPc. A isoforma p38 também foi associada a perda auditiva⁽⁸⁾.

A NF-kb é um fator de transcrição presente em todo corpo, e em grandes quantidades na cóclea, e já foi sugerido que a SS idiopática seja consequência da ativação patológica de vias de estresse que envolvam a NF-kb no interior da cóclea. É postulado que modificações em seus níveis possam provocar alterações da homeostase celular. O autor concluiu que existem vias metabólicas que podem explicar a relação da SS com uso de IPDE-5, e que corticoesteroides bloqueiam a via da NF-kb, justificando seu uso na SS⁽²⁰⁾.

De acordo com audiometria prévia do paciente realizada antes quadro clínico, e seu relato acerca da sua capacidade auditiva anterior normal, pode-se confirmar que ele apresentava apenas perda auditiva leve, na frequência de 8KHz em ambas as orelhas. Após anamnese e exame físico, levantou-se como principal hipótese diagnóstica a SS, o que indicou a necessidade de solicitar avaliação complementar.

De acordo com a audiometria, pode-se dividir a gravidade do déficit auditivo em quatro graus, que consistem em leve (para perda de 20-40dB), médio (41-60 dB), moderado (61-70 dB), severo (71-90 dB) e profundo (maior que 90 dB)⁽¹⁰⁾. O primeiro exame audiométrico do paciente após a sintomatologia, demonstrou limiar auditivo de 75dB, 80dB, 70dB, 70dB e 70dB nas frequências 0,5 Hz, 1Hz, 2Hz, 3Hz, 4KHz, respectivamente, na OD configurando-se como SS de grau severo, confirmando a hipótese diagnóstica. Na orelha esquerda, houve discreta piora dos limiares auditivos nas frequências de 6KHz e 8Hz, comparando com a avaliação audiométrica realizada em 2011, porém não configurou quadro de SS.

Estudos acerca de vasodilatadores como o carbogênio⁽²¹⁾, que consiste na mistura de 5% de gás carbônico e 95% de oxigênio com efeito vasodilatador intenso na circulação coclear, preconizam seu uso como tratamento da SS⁽⁵⁾. Do mesmo modo, o mesilato de codergocrina, utilizado como terapêutica para o paciente do caso, tem efeito estimu-

lante sobre receptores de dopamina e serotonina, além de efeito bloqueador sobre os alfa-receptores, resultando em dilatação dos esfíncteres pré-capilares e atividade alfa-bloqueadora, favorecendo aporte sanguíneo⁽⁵⁾.

Na América do Norte é praticamente consenso o uso de corticoesteroides para tratamento de SS, contudo, há divergências na literatura acerca desta afirmação, sendo questionável a terapia com corticosteroídes^(11,12). Comparou-se o uso de corticoide sistêmico por meio da terapia com corticoides versus terapia com placebo, terapia com corticoides associada a terapia antiviral versus terapia com corticoide e placebo, terapia com corticoides versus outras terapias (inalação de carbogênio, fibrinólise, batroxobin intravenoso, corticoide intratimpânico, terapia de hemodiluição e drogas vasoativas, magnésio, fibrinogênio, prostaglandina E1 e ativador tecidual de plasminogênio recombinante). Observou-se resultado positivo no tratamento de SS com uso de batroxobin, magnésio, vitamina E e oxigênio hiperbárico. Melhores resultados também foram encontrados quando se comparou o uso de injeções de corticoide intratimpânico versus corticoide sistêmico, carbogênio e vitamina B. Apesar disso, salienta-se que, devido ao fato da SS ter baixa incidência, permanece difícil reunir dados com poder estatístico suficiente para definir qual o tratamento seria o mais efetivo, recomendando-se que novas pesquisas sejam realizadas sobre o tema^(11,12).

Apesar do grande número de publicações acerca da SS, nenhum tratamento específico demonstrou eficácia comprovada e desse modo, a terapia com corticoides continua sendo a mais recomendada por ter os melhores resultados⁽¹⁰⁾, assim como existem evidências que sugerem que o uso corticosteroide pode bloquear a via da NF-kb, apoiando e justificando o seu uso na SS⁽²⁰⁾.

Após a confirmação diagnóstica de SS no caso clínico, foram prescritos prednisolona e mesilato de codergocrina, e solicitado que o paciente realizasse nova audiometria após sete dias para avaliar se houve melhora do quadro após tratamento. A segunda audiometria evidenciou melhora considerável na audição do paciente, demonstrando perda neurossensorial leve a moderada, observando-se, também, IRF consideravelmente superior aos encontrados no primeiro exame. Por conseguinte, foi realizado o desmame gradual do corticoide, e retirada do mesilato de codergocrina após vinte e um dias.

Há fatores considerados de prognóstico desfavorável em casos de surdez súbita, como perda auditiva em frequências agudas, déficit auditivo severo e atraso para início do tratamento⁽¹⁰⁾. Postula-se que não há correlação estatística importante entre o histórico patológico progressivo - diabetes mellitus, dislipidemia, HAS e outras patologias cardiovasculares - com o resultado final do déficit auditivo⁽¹⁰⁾.

A terceira audiometria do paciente, realizada cerca de trinta dias após o início das manifestações clínicas, demonstrou déficit auditivo leve. A comparação entre a acuidade auditiva no primeiro dia de atendimento e trinta dias após o início da sintomatologia, evidenciou melhora

considerável na qualidade auditiva do paciente, a despeito dos fatores de mau prognóstico que ele possuía, como os supracitados. Estudo realizado com dois pacientes que tiveram SS após uso de IPDE-5, observou que um dos indivíduos cursou com perda plana e o outro com sequela nas frequências agudas⁽¹³⁾. Este achado é concordante com outro estudo que identificou maior dano no giro basal da cóclea, após histopatológico do osso temporal de indivíduo que teve SS idiopática⁽²²⁾. Assim como observado na literatura, identificamos em nosso paciente, perda plana e sequela principalmente nos agudos.

CONCLUSÃO

A surdez súbita é uma condição médica bastante delicada, em virtude de poder cursar com prognóstico desfavorável relacionado à capacidade auditiva do indivíduo. Sua associação com o uso de IPDE-5 é cada vez mais relatada na literatura. Contudo, o exato mecanismo fisiopatológico dessa interação continua incerto, postulando-se que a relação entre o IPDE-5 e o aumento GMPc possa alterar vias de estresse celular, induzindo a expressão de proteínas como a MAPK, especialmente seus subtipos, JNKs e a isoforma P38, e a proteína NF-kb.

Ressalta-se a importância da realização de novos estudos a respeito da associação SS/IPDE-5, assim como acerca do tratamento mais adequado para SS.

A prescrição dessa classe de medicamentos, principalmente efetuada por urologistas, deve ser realizada de forma cautelosa, observando-se a relação risco/benefício que seu uso poderá trazer ao paciente. Os pacientes devem ser orientados sobre essas informações, e na vigência de um quadro suspeito de SS deverá ser feito seu encaminhamento para realização de um diagnóstico precoce e instituição de terapêutica adequada.

REFERÊNCIAS

- CALDAS NETO, CALDAS, S. N. Surdez súbita. In: COSTA, S. S.; CRUZ, O. L. M.; OLIVEIRA, J. A. A. **Otorrinolaringologia: princípios e prática**. 2. ed. Porto Alegre: Artemed, 2006. p. 421-429.
- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. **National institute on Deafness and Other Communication Disorders**. NIDCD Fact Sheet Hearing and Balance Sudden Deafness. Bethesda, 2014.
- LAZARINI, P. R.; CAMARGO, A.C.K. Surdez súbita idiopática: aspectos etiológicos e fisiopatogênicos. **Braz. j. otorhinolaryngol.**, São Paulo, v. 72, n. 4, p. 554-561, 2006.
- RAMOS, H. V. L. et al. Ressonância magnética em surdez súbita. **Rev. bras. otorrinolaryngol.**, Rio de Janeiro, v. 71, n. 4, p. 422-426, 2005.
- MAIA, R. A.; CAHALI, S. Surdez súbita. **Rev. bras. otorrinolaryngol.**, Rio de Janeiro, v. 70, n. 2, p. 238-248, 2004.
- SILVESTRE, M. N. **Surdez Súbita**. 1999. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Centro de Especialização em Fonoaudiologia Clínica, 1999.
- MUKHERJEE, B.; SHIVAKUMAR, T. A case of sensorineural deafness following ingestion of sildenafil. **J. laryngol otol.**, London, v. 121, n. 4, p. 395-397, 2007.

8. MADDOX, P. T.; SAUNDERS, J.; CHANDRASEKHAR, S.S. Sudden hearing loss from PDE-5 inhibitors: A possible cellular stress etiology. **Laryngoscope**, St. Louis, v. 119, n. 8, p. 1586-1589, 2009.
9. MCGWIN, G. Phosphodiesterase type 5 inhibitor use and hearing impairment. **Arch. otolaryngol. head neck surg.**, Chicago, v. 136, n. 5, p. 488-492, 2010.
10. BULLO, F. et al. Update on the sudden hearing loss. **Indian Journal of Otology**, [s.l.], v. 19, n. 3, p. 95, 2013.
11. CONLIN, A. E.; PARNES, L. S. Treatment of sudden sensorineural hearing loss: I. a systematic review. **Arch. otolaryngol head neck surg.**, Chicago, v. 133, n. 6, p. 573-581, 2007.
12. CONLIN, Anne Elizabeth; PARNES, Lorne S. Treatment of sudden sensorineural hearing loss: II. A Meta-analysis. **Arch. otolaryngol head neck surg.**, Chicago, v. 133, n. 6, p. 582-586, 2007.
13. BARRETO, M. A. de S. C. B.; BAHMAD JUNIOR, F. Phosphodiesterase type 5 inhibitors and sudden sensorineural hearing loss. **Braz. j. otorhinolaryngol.**, São Paulo, v. 79, n. 6, p. 727-733, 2013.
14. DE OLIVEIRA PENIDO, N. et al. Fatores clínicos, etiológicos e evolutivos da audição na surdez súbita. **Braz. j. otorhinolaryngol.**, São Paulo, v. 71, n. 5, 2005.
15. ALDERTON, W. K.; COOPER, C. E.; KNOWLES, R. G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. **Biochem. j.**, London, v. 357, n. 3, p. 593-615, 2001.
16. BRASIL. Nota técnica nº 02/2013, 18 de outubro de 2013. Uso recreacional dos inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil, tadalafila e vardenafila): um novo problema para a saúde pública? **Centro Brasileiro de Informação sobre medicamentos**. 18 out.1999.
17. NEEB, L.; REUTER, U. Nitric oxide in migraine. **CNS Neurol. Disord. Drug. Targets**, United Arabe Emirates, v. 6, n. 4, p. 258-264, 2007.
18. BERNIER, S. G.; HALDAR, S.; MICHEL, T. Bradykinin-regulated interactions of the mitogen-activated protein kinase pathway with the endothelial nitric-oxide synthase. **J. boil. chem.**, United States, v. 275, n. 39, p. 30707-30715, 2000.
19. JOHNSON, G. L.; NAKAMURA, K. The c-jun kinase/stress-activated pathway: regulation, function and role in human disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, [s.l.], v. 1773, n. 8, p. 1341-1348, 2007.
20. MERCHANT, S. N.; ADAMS, J. C.; NADOL JUNIOR, J. B. Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. **Otol. Neurotol.**, Hagerstown, v. 26, n. 2, p. 151-160, 2005.
21. NAGAHAR, K; FISCH, U; YAGI, N. Perilymph oxygenation in sudden and progressive sensorineural hearing loss. **Acta Otolaryngol**, Stockh, v. 96, p. 57-68, 1983.
22. BAHMAD JR, Fayez. Temporal bone histopathology - idiopathic sudden hearing loss. **Rev. bras. otorrinolaringol.**, Rio de Janeiro, v.74, n. 1, p. 159, 2008.

Submetido em: 19/12/2017

Aceito em: 15/03/2018