



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

Relação entre equilíbrio tiol-dissulfeto e perda auditiva neurossensorial súbita idiopática[☆]

Yaser Said Çetin ^{a,*}, Nazım Bozan ^a, Koray Avci ^a, Mehmet Aslan ^b
e Özcan Erel ^c

^a Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Van, Turquia

^b Yüzüncü Yıl University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Van, Turquia

^c Ankara Yıldırım Beyazıt University, Med Fac., Biochem Department & Atatürk Research and Application Hospital, Ankara, Turquia

Recebido em 16 de outubro de 2020; aceito em 8 de janeiro de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Perda auditiva
neurossensorial
súbita;
Estresse oxidativo;
Estado oxidante
total;
Estado antioxidante
total;
Homeostase
tiol/dissulfeto

Resumo

Introdução: A perfusão coclear prejudicada é um fator etiológico importante na perda auditiva neurossensorial súbita idiopática (PANSSI). O estresse oxidativo mostrou ser um fator de risco para danos oxidativos.

Objetivos: Investigamos o papel do estresse oxidativo na PANSSI mediante a comparação dos níveis séricos de moléculas oxidantes e antioxidantes, inclusive homeostase de tiol/dissulfeto, paraoxonase, paraoxonase estimulada, arilesterase, ceruloplasmina e mieloperoxidase em pacientes com e sem recuperação após o tratamento.

Método: A quantidade de dissulfeto dinâmico foi calculada mediante a determinação de metade da diferença entre os tiois totais e os tiois nativos. Após a determinação das quantidades de tiol nativo, tiol total e dissulfeto, as razões percentuais de dissulfeto/tiol total, tiol nativo/tiol total e dissulfeto/tiol nativo foram calculadas e depois comparadas entre os dois grupos. Além disso, a relação clínica entre a recuperação audiológica e os níveis de tiol nativo, tiol nativo/tiol total, dissulfeto, dissulfeto/tiol nativo e dissulfeto/tiol total foi investigada. Amostras de sangue também foram analisadas para avaliar os níveis de paraoxonase, paraoxonase estimulada, arilesterase, ceruloplasmina e mieloperoxidase.

Resultados: Uma diferença significativa foi encontrada entre os dois grupos em relação ao estado oxidante total e aos níveis de dissulfeto, dissulfeto/tiol nativo, dissulfeto/tiol total, tiol nativo/tiol total ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,003$, $p=0,001$, $p=0,002$, respectivamente). Porém, não foi encontrada diferença significativa entre os dois grupos em relação aos níveis de paraoxonase, paraoxonase estimulada, ceruloplasmina e mieloperoxidase ($p > 0,05$ para todos).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.01.004>

[☆] Como citar este artigo: Çetin YS, Bozan N, Avci K, Aslan M, Erel Ö. The relationship between thiol-disulfide balance and idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Braz J Otorhinolaryngol. 2022;88:948–53.

* Autor para correspondência.

E-mail: dr.yasersaid@gmail.com (Y.S. Çetin).

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

Conclusão: Os resultados apoiaram a hipótese comum de que as doenças vasculares são a principal causa de PANSSI e que, em última análise, outros fatores etiológicos resultam em doenças vasculares. Os equilíbrios de oxidante-antioxidante e tiol-dissulfeto estavam prejudicados no grupo PANSSI.

© 2021 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 perda auditiva neurossensorial súbita idiopática (PANSSI) é uma síndrome caracterizada pela progressão rápida da perda auditiva neurossensorial de 30 dB ou mais em pelo menos três frequências contíguas que ocorrem em um período de 72 horas ou menos.¹ A incidência de PANSSI aumenta com a idade, varia de 27 a 160 por 100.000 habitantes. Embora seja observada igualmente em ambos os sexos, sua etiologia permanece obscura.^{2,3} Além disso, sua patogênese é multifatorial e várias causas foram propostas, inclusive infecções virais, doenças autoimunes da orelha, tumores acústicos, fistula perilinfática, trauma, doenças vasculares e condições psicogênicas. Em 85% dos pacientes, o diagnóstico etiológico não pode ser estabelecido por testes diagnósticos e, portanto, esses pacientes são aceitos como idiopáticos. A recuperação espontânea pode ocorrer em 32%–65% dos pacientes.^{4,5}

O estresse oxidativo é definido como um desequilíbrio entre as moléculas pró-oxidantes e antioxidantes no corpo, leva à produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). Demonstrou-se também que a perfusão microvascular prejudicada durante um evento isquêmico está associada ao estresse oxidativo que causa dano endotelial e afeta os sistemas microvasculares terminais.⁶ Por sua vez, os derivados de ERO podem levar à peroxidação lipídica, resultar em distúrbio do metabolismo celular, dano ao ácido nucleico e modificação de proteínas.⁷ A oxidação do grupo-SH (sulfidril) em aminoácidos é um indicador de oxidação de proteínas. Além disso, a oxidação de tiois, grupos funcionais de sulfidril e grupos tiois leva à formação de ligações dissulfeto. Quando o estresse oxidativo diminui, essas ligações dissulfeto são reduzidas a grupos tiois, que podem ser um indicador de estresse oxidativo.⁸

Neste estudo, investigamos o papel do estresse oxidativo em PANSSI ao comparar os níveis séricos de moléculas oxidantes e antioxidantes, inclusive homeostase de tiol/dissulfeto (*thiol/disulfide homeostasis* – TDH), paraoxonase (PON), PON estimulada (*stimulated PON* – SPON), arilesterase (ARES) e mieloperoxidase (MPO) em pacientes que se recuperaram e naqueles que não se recuperaram após o tratamento.

Método

O estudo incluiu pacientes com PANSSI diagnosticados e acompanhados em nossa clínica entre 2017 e 2020. Um grupo controle de voluntários saudáveis na mesma faixa etária foi incluído no estudo para comparação com o grupo de

pacientes. Os pacientes com causas estabelecidas de PANSSI (fratura do osso temporal, trauma, schwannoma vestibular) foram excluídos do estudo. Além disso, foram excluídos do estudo os pacientes com infecções agudas ou crônicas de orelha, doenças sistêmicas crônicas (câncer, diabetes *mel-litus*, insuficiência cardíaca crônica e doença de Parkinson ou Alzheimer), doenças autoimunes e doenças infecciosas agudas ou crônicas, em terapia com drogas antioxidantes (inibidores da enzima conversora de angiotensina [ECA], bloqueadores beta com propriedades antioxidantes ou vitaminas antioxidantes) e com histórico de tabagismo nas últimas quatro semanas. O termo de consentimento informado foi obtido de cada participante e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa e treinamento da Van Yüzüncü Yıl University (Aprovação n° 08-2017, Data: 26 de outubro de 2017).

Após um período de jejum de 8 horas, amostras de sangue foram colhidas de cada participante para avaliar os níveis séricos de estresse oxidativo. As amostras foram colocadas em tubos bioquímicos e centrifugadas a 2.300 rpm por 10 min e armazenadas a -80 °C até a análise. As ligações dissulfeto redutíveis foram reduzidas para formar grupos funcionais de tiois livres. O formaldeído foi usado para remover os produtos de monodrato de sódio residual e DTNB (5,5'-ditiobis-[ácido 2-nitrobenzóico]). Posteriormente, grupos tiois naturais tanto nativos quanto reduzidos foram formados.

A quantidade de dissulfeto dinâmico foi calculada ao se determinar a metade da diferença entre os tiois totais e os tiois nativos. Após a determinação das quantidades de tiol nativo total e de dissulfeto, as razões percentuais de dissulfeto/tiol total (D/TT), tiol nativo/tiol total (TN/TT) e dissulfeto/tiol nativo (D/TN) foram calculadas e comparadas entre os dois grupos.⁹ Além disso, a relação clínica entre a recuperação audiológica e os níveis de tiol nativo, TN/TT, dissulfeto, D/TN e D/TT foi investigada. Amostras de sangue também foram analisadas para avaliar os níveis de PON, SPON, ARES, CLP e MPO com técnicas descritas anteriormente.^{10,11}

Audiometria e níveis médios de audição

Uma audiometria de rotina foi feita para cada participante por um audiologista cego para o estudo. Os limiares auditivos foram determinados por *pure tone audiometry* (PTA) em cabine acústica com audiômetro Interacoustics® (Assens, Dinamarca; Modelo: AC40). A audiometria foi feita nas frequências de 250 Hz a 8.000 Hz. Os limiares auditivos foram medidos em unidades de dB HL. A média do limiar auditivo em cada frequência foi determinada para

cada orelha de todos os participantes e, em seguida, esses níveis foram comparados entre os dois grupos. A categoria de perda auditiva foi definida com base na PTA, cujo limiar médio foi determinado em 500, 1000, 2000 e 4000 Hz: audição leve (26–40 dB), perda auditiva moderada (41–55), perda auditiva moderada-grave (56–70 dB), perda auditiva grave (71–90) e perda auditiva muito grave (91 dB ou superior). A resposta dos pacientes ao tratamento foi classificada da seguinte forma: 1) Completamente recuperado: limiar da perda auditiva pós-tratamento menor do que 10 dB em relação ao valor da perda auditiva inicial ou PTA de orelha íntegra; 2) Parcialmente recuperado: recuperação pós-tratamento acima de 50% quando comparada à PTA de orelha íntegra; e 3) Não recuperado: recuperação inferior a 50% em relação à PTA de orelha íntegra.

Análise estatística

Os dados foram analisados com o programa SPSS para Windows versão 24.0 (IBM Corp. Released 2016, Armonk, NY: IBM Corp.). A distribuição normal das variáveis contínuas foi determinada pelos testes de Shapiro-Wilk e Skewness-Kurtosis e os testes paramétricos foram usados para as análises, uma vez que as variáveis apresentaram distribuição normal. As variáveis contínuas foram expressas em média, desvio-padrão (DP), mínimo e máximo. As variáveis categóricas foram expressas em frequências (n) e porcentagens (%). As variáveis contínuas foram comparadas com o teste *t* independente. As correlações foram determinadas com o coeficiente de correlação de Pearson. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

Foram incluídos no estudo 43 pacientes com PANSSI e 43 indivíduos saudáveis para controle. O grupo de pacientes foi composto por 36 mulheres (83,7%) e sete homens (16,3%), com média de $39,5 \pm 10,3$ anos, e o grupo controle por 30 mulheres (69,8%) e 13 homens (30,2%), com média de $38,7 \pm 9,5$ anos. Não foi encontrada diferença significativa entre os dois grupos em relação à distribuição por idade e gênero ($p = 0,54$).

No grupo de pacientes, detectou-se PANSSI de 30–50 dB em 11 (25,6%), de 51–70 dB em 14 (32,6%) e de 71–90 dB em 23 (53,5%) dos pacientes pré-tratamento. No mesmo grupo, a duração mediana dos sintomas foi de sete dias (variação, 1–30). PANSSI de alta frequência (tipo descendente) estava presente em 28 (65,1%), PANSSI de baixa frequência (tipo ascendente) estava presente em 11 (25,6%) e PANSSI que afetava todas as frequências (tipo plano) estava presente em 4 (9,3%) orelhas. Em termos de resposta ao tratamento, a remissão foi detectada em 23 (53,5%) pacientes, a recuperação parcial em 15 (34,9%) e nenhuma recuperação foi detectada em cinco (11,6%).

Uma diferença significativa foi encontrada entre os dois grupos em relação ao TOS e aos níveis de dissulfeto, D/TN, D/TT e TN/TT ($p = 0,001$, $p = 0,001$, $p = 0,001$, $p = 0,003$, $p = 0,001$, $p = 0,002$, respectivamente). Porém, não foi encontrada diferença significativa entre os dois grupos em relação aos níveis de PON, SPON, CLP e MPO ($p > 0,05$ para todos) (tabela 1).

Na análise de correlação, apenas PON, entre todos os parâmetros de estresse oxidativo analisados no estudo, estabeleceu correlação significativa com a gravidade da PANSSI pré-tratamento ($p = 0,038$) (tabela 2).

Discussão

A etiologia e a abordagem de tratamento ideal da PANSSI permanecem contraditórias. Embora a maioria dos pacientes tenha uma forma idiopática de PANSSI, distúrbios vasculares foram relatados como a causa mais comum da doença.¹² Recentemente, vários estudos investigaram o papel das ERO na perda auditiva. No entanto, a pergunta comum é se as ERO levam à perda auditiva ou se as ERO são causadas pela necrose ou apoptose nas células auditivas. Estudos anteriores indicaram que a reoxigenação ou reperfusão que se desenvolverá após a isquemia devido aos distúrbios vasculares leva a danos teciduais na proporção do tempo de exposição à isquemia. Considera-se que essa situação, chamada de paradoxo do oxigênio, seja causada pelos radicais livres formados como resultado da reperfusão.¹³ Oxigenação e circulação adequadas são necessárias para que a orelha interna funcione adequadamente e um distúrbio na circulação da orelha interna causa dano ao endotélio vascular.¹⁴ Sugeriu-se que o aumento da produção de espécies altamente oxidantes, como óxido nítrico, peróxido de hidrogênio e citocinas pró-inflamatórias, podem causar dano endotelial, resultar em perda auditiva súbita.¹⁵ Além disso, níveis elevados de moléculas de estresse oxidativo foram identificados em pacientes com perda auditiva súbita.¹⁶ Em condições normais, o aumento da produção de ERO estimula os sistemas antioxidantes. As moléculas antioxidantes desempenham um papel importante na desintoxicação, regeneração celular, regulação da atividade enzimática celular e apoptose. Além disso, protegem o organismo contra os efeitos adversos das ERO. A insuficiência do sistema antioxidante leva ao estresse oxidativo por meio dos efeitos das moléculas oxidantes e foi demonstrado que o sistema antioxidante causa neuropatia auditiva.¹⁷ Um estudo anterior indicou que os subprodutos de ERO contribuem para a degeneração progressiva da morfologia neural em nervos cranianos e causam o posicionamento anormal de ERO nos filamentos de actina.¹⁸

Alguns dos antioxidantes que tentam prevenir os danos causados pelos radicais livres são enzimas e alguns são moléculas não enzimáticas. Embora o estado antioxidante/oxidante do corpo e a concentração de moléculas antioxidantes/oxidantes possam ser avaliados separadamente, o estado antioxidante/oxidante geral pode ser avaliado mais facilmente pela mensuração do estado antioxidante total (*status* antioxidante total – TAS) e do TOS. Em nosso estudo, os níveis de TOS foram maiores no grupo de pacientes em comparação ao grupo controle, indicaram que uma defesa celular é formada contra o estresse oxidativo. PON e ARES são enzimas do grupo esterase codificadas pelo mesmo gene e têm centros ativos semelhantes. Em nosso estudo, não foi encontrada diferença significativa quanto aos níveis séricos de PON e SPON, ambas produtos do metabolismo lipídico. PON sérica é uma enzima associada à lipoproteína de alta densidade (HDL) e exibe atividade antiaterosclerótica por inibir a oxidação de lipoproteína de

Tabela 1 Comparação dos resultados em pacientes com perda auditiva neurossensorial súbita idiopática (PANSSI) e grupo controle

	PANSSI	Controle	p-valor
Capacidade antioxidante total	11,2 ± 10,8	1,6 ± 0,2	< 0,001
Estado oxidante total	11,2 ± 10,3	8,6 ± 9,7	0,244
Paraoxonase-1	176 ± 115	181 ± 150	0,871
Paraoxonase estimulada	594 ± 423	604 ± 526	0,921
Aristesterase	276 ± 46	318 ± 53	< 0,001
Ceruloplasmina	72 ± 28	69 ± 47	0,651
Mieloperoxidase	94 ± 49	111 ± 53	0,142
Tiol nativo (SH)	356 ± 65	424 ± 48	< 0,001
Tiol total (SH + SS)	395 ± 65	460 ± 46	< 0,001
Dissulfeto (SS)	20 ± 5	18 ± 5	0,118
SS/SH (%)	6 ± 3	4,3 ± 1,6	0,003
SS/Total SH (%)	5,2 ± 2,1	3,9 ± 1,3	0,001
SH/SH Total (%)	89,6 ± 4,3	92,1 ± 2,6	< 0,002

PANSSI, Perda auditiva neurossensorial súbita idiopática; SH, tiol nativo; SS, dissulfeto.

Dados expressos em média ± desvio-padrão (intervalo: mínimo–máximo) ou intervalo interquartil mediano (intervalo: mínimo–máximo), o valor de $p < 0,05$ foi aceito como nível significativo e as diferenças significativas entre os grupos são mostradas em negrito.

Tabela 2 Correlação entre o nível sérico de antioxidante e a PTA por via aérea na PANSSI

	Relação entre o nível médio do tom puro pré-tratamento e os marcadores de estresse oxidativo	p^a	Relação entre o nível médio do tom puro pós-tratamento e os marcadores de estresse oxidativo	p^a
Capacidade antioxidante total TAC	-0,038	0,808	-0,102	0,515
Estado oxidante total TOS	0,067	0,672	-0,010	0,947
Paraoxonase-1 PNX	0,317 ^a	0,038 ^a	0,016	0,918
Paraoxonase estimulada	0,271	0,079	-0,013	0,934
Aristesterase	-0,001	0,997	0,240	0,122
Ceruloplasmina	-0,127	0,422	-0,059	0,711
Mieloperoxidase	-0,154	0,324	0,043	0,787
Tiol nativo	-0,046	0,768	0,146	0,352
Dissulfeto	-0,080	0,611	0,148	0,342
Capacidade antioxidante total	-0,169	0,279	0,009	0,953

^a Valores de significância de acordo com o coeficiente de correlação de Pearson.

baixa densidade (LDL). Níveis de PON significativamente elevados são vistos principalmente na presença de lesões ateroscleróticas.¹⁹ Por essas razões, pode-se supor que não pode haver relação entre a aterosclerose e PANSSI e que ARES pode desintoxicar organofosfatos como PON.

A ceruloplasmina é uma proteína-chave responsável por 90% do transporte de cobre no plasma e é sintetizada predominantemente no fígado. Essa proteína protege os tecidos contra os efeitos adversos das ERO que contêm ferro e também exibe atividade antioxidante e protetora celular. MPO é uma enzima lisossômica secretada por leucócitos em resposta ao estresse oxidativo. O aumento da atividade de MPO, que leva à inativação do óxido nítrico e, portanto, reduz os efeitos vasodilatadores e anti-inflamatórios

do óxido nítrico, tem sido considerado responsável por vários mecanismos patológicos, inclusive e principalmente patologias vasculares. Em nosso estudo, o nível sérico de ARES significativamente reduzido no grupo de pacientes e a ausência de uma diferença significativa entre os dois grupos em relação aos níveis séricos de outros antioxidantes (como PON, MPO, ceruloplasmina) sugerem que diferentes enzimas podem desempenhar um papel no sistema antioxidante.

Os tiois são compostos de moléculas de hidrogênio e enxofre ligadas a um único átomo de carbono e desempenham um papel importante na neutralização dos oxidantes corporais. As ligações dissulfeto são ligadas a grupos tiois para reduzir o equilíbrio tiol-dissulfeto. As proteínas plasmáticas, particularmente a albumina, são altamente

suscetíveis à oxidação, uma vez que o grupo tiol em sua estrutura contém sulfidril livre. Na presença de estresse oxidativo, grupos sulfidril livres entre duas proteínas formam ligações dissulfeto por meio de suas propriedades antioxidantes. O equilíbrio tiol-dissulfeto, por outro lado, é um marcador que indica o processo de oxidação de proteínas.²⁰ Níveis reduzidos de tiol foram identificados em várias doenças, inclusive diabetes *mellitus*, doença renal, cirrose hepática alcoólica, insuficiência renal crônica, doenças cardiovasculares, distúrbios neurológicos e câncer.²¹ Além disso, níveis reduzidos de tiol também foram identificados em pacientes com perda auditiva súbita.²² Por outro lado, as membranas celulares também podem ser danificadas por radicais livres, que resultam do “roubo” de elétrons dos lipídios pelos radicais livres durante a peroxidação lipídica. O malondialdeído (MDA) e as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) são formas comuns de medir os produtos da peroxidação lipídica em células, tecidos e fluidos corporais. Elias et al.²³ avaliaram 80 pacientes com PANSS e os dividiram em três grupos com base na recuperação da perda auditiva (recuperação total, recuperação parcial e nenhuma recuperação). Os autores avaliaram a relação entre comorbidades ou concentração sérica de TBARS e recuperação da perda auditiva e não encontraram correlação significativa entre a concentração de TBARS e a gravidade da perda auditiva inicial ou o prognóstico de recuperação auditiva. No entanto, os autores encontraram uma relação significativa entre a presença de diabetes e dislipidemia e pior prognóstico auditivo em pacientes com PANSS.²³ Em nosso estudo, os níveis séricos dos parâmetros de estresse oxidativo, inclusive TOS, ARES, tiol nativo e tiol total, foram significativamente mais baixos no grupo de pacientes em comparação com o grupo controle. É importante notar que esses níveis reduzidos de tiol indicam que as moléculas antioxidantes são ativadas pela perda auditiva súbita e que o sistema antioxidante desempenha um papel protetor contra o metabolismo celular. Por outro lado, embora os níveis séricos de marcadores de estresse oxidativo estivessem aumentados em nossos pacientes recuperados, parcialmente recuperados e não recuperados, nenhuma correlação significativa foi encontrada entre esses grupos no que diz respeito à recuperação.

Estudos anteriores indicaram que a perda auditiva induzida por ruído pode ser controlada por antioxidantes exógenos. Até o momento, vários antioxidantes foram testados no tratamento de PANSSI e vários estudos relataram os efeitos benéficos dos antioxidantes em danos à orelha interna e PANSSI. No entanto, embora antioxidantes como N-acetilcisteína, vitamina C e E, selênio, extratos de ginkgo biloba e óleo de peixe tenham sido testados para esses tratamentos, seus efeitos ainda não foram elucidados.²⁴ Portanto, o papel das terapias antioxidantes no tratamento da PANSSI permanece contraditório. Por outro lado, embora antioxidantes que incluem eliminadores de radicais enzimáticos (como eliminadores de superóxido e peróxido de hidrogênio), quelantes de ferro (desferrioxamina) e inibidores de xantina oxidase (alopurinol, oxipurinol) representem a única solução para fornecer proteção contra lesão de reperfusão, a terapia antioxidante não é recomendada no tratamento de PANSSI,²⁵ o que pode ser atribuído à escassez de estudos controlados randomizados conduzidos com antioxidantes. Alguns estudos anteriores mostraram que

antioxidantes, ERO e, em particular, o tiol-dissulfeto e a homeostase tiol/dissulfeto estavam elevados em pacientes com perda auditiva súbita.^{22,26}

O uso combinado de antioxidantes e esteroides no tratamento de PANSSI pode ter um efeito sinérgico e, portanto, pode ser complementar na melhoria da audição. Outros estudos cegos randomizados em grande escala são necessários para explorar se a adição precoce de antioxidantes à terapia padrão com esteroides melhoraria a recuperação da PANSSI, particularmente em perdas auditivas de alta frequência que são menos responsivas ao tratamento.²⁷ Por outro lado, as moléculas de nano-antioxidantes mostraram proteger o sistema nervoso central contra ERO.²⁸ Porém, apesar da grande promessa e potencial dessas moléculas, sua aplicação na medicina ainda é limitada devido a sua baixa biodisponibilidade. Além disso, essas moléculas são facilmente degradadas e, portanto, suas capacidades antioxidantes podem diminuir significativamente.²⁹

Conclusão

O presente estudo obteve resultados semelhantes aos de outros que confirmaram o papel do estresse oxidativo na etiopatogênese da PANSSI. Vale notar que os valores de tiol total, D/TN e D/TT foram significativamente maiores no grupo PANSSI em comparação com o grupo controle. No entanto, os equilíbrios oxidante-antioxidante e tiol-dissulfeto estavam prejudicados no grupo PANSSI e nenhuma correlação significativa foi encontrada entre esse desequilíbrio e a gravidade da perda auditiva ou resposta ao tratamento. A avaliação dos níveis séricos dos parâmetros oxidativos em pacientes com PANSSI pode ser útil na organização do protocolo de tratamento. No entanto, para fazer suposições definitivas sobre esse assunto, são necessários mais estudos em grande escala, que façam análises de correlação.

Aprovação ética

Todos os procedimentos feitos neste estudo estavam de acordo com os padrões éticos do comitê institucional e com a Declaração de Helsinque de 1964 e suas emendas posteriores ou padrões éticos comparáveis.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Chau JK, Lin JR, Atashband S, Irvine RA, Westerberg BD. Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 2010;120:1011–21.
2. Klemm E, Deutscher A, Mösges R. A present investigation of the epidemiology in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngorhinootologie*. 2009;88:524.
3. Alexander TH, Harris JP. Incidence of sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2013;34:1586–9.
4. Dispenza F, Amodio E, De Stefano A, Gallina S, Marchese D, Mathur N, et al. Treatment of sudden sensorineural hearing loss with transtympanic injection of steroids as singles

- therapy: a randomized clinical study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268:1273–8.
5. Lim HJ, Kim YT, Choi SJ, Lee JB, Park HY, Park H, et al. Efficacy of 3 different steroid treatments for sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized trial. *Otolaryngology Head Neck Surg*. 2013;148:121–7.
6. Crimi E, Ignarro L, Napoli C. Microcirculation, and oxidative stress. *Free Radic Res*. 2007;41:1364–75.
7. Halliwell B, Gutteridge JC. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet*. 1984;1396–7.
8. Tufan ZK, Hasanoglu I, Kolgelier S, Alisik M, Ergin M, Yilmaz GR, et al. A retrospective controlled study of thiol disulfide homeostasis as a novel marker in Crimean Congo hemorrhagic fever. *Redox Rep*. 2017;22:241–5.
9. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014;47:326–32.
10. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38:1103–11.
11. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004;37:112–9.
12. 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.
13. Capaccio P, Pignataro L, Gaini LM, Sigismund PE, Novembrino C, Giuseppe RD, et al. Unbalanced oxidative status in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:449–53.
14. Vassalle C, Pratali L, Boni C, Mercuri A, Ndreu R. An oxidative stress score as a combined measure of the pro-oxidant and antioxidant counterparts in patients with coronary artery disease. *Clin Biochem*. 2008;41:1162–7.
15. Quaranta N, De Ceglie V, D'Elia A. Endothelial dysfunction in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a review. *Audiol Res*. 2016;6:151.
16. Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V, Bottero A, Schindler A, Cesana BM, et al. Genetic and acquired prothrombotic risk factors and sudden hearing loss. *Laryngoscope*. 2007;117:547–51.
17. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear*. 2006;27:1–19.
18. Kuhn TB. Oxygen radicals elicit paralysis and collapse of spinal cord neuron growth cones upon exposure to proinflammatory cytokines. *Biomed Res Int*. 2014;2014:191767.
19. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. The paraoxonase gene family and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13:357–62.
20. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:653S–69S.
21. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med*. 2015;33:1567–71.
22. Dinc M, Ulusoy S, Is A, Ayan NN, Avincsal MO, Bicer C, et al. Thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol*. 2016;130:447.
23. Elias TGA, da Costa Monsanto R, do Amaral JB, Oyama LM, Maza PK, de Oliveira Penido N. Evaluation of Oxidative-Stress Pathway and Recovery of Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2021;1:e1–174.
24. Ibrahim I, Zeitouni A, da Silva SD. Effect of Antioxidant Vitamins as Adjuvant Therapy for Sudden Sensorineural Hearing Loss: Systematic Review Study. *Audiol Neurotol*. 2018;23:1–7.
25. Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, Bontempo LJ, Faucett EA, Finestone SA, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss (update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;161:S1–45.
26. Gul F, Muderris T, Yalciner G, Sevil E, Bercin S, Ergin M, et al. A comprehensive study of oxidative stress in sudden hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274:1301–8.
27. Low W-KC, Kahmke R, Tucci DL. The Role of Oxidative Stress in Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss and Meniere's Disease. In: *Free Radicals in ENT Pathology*. Springer;. 2015:443–54.
28. Martinelli C, Pucci C, Battaglini M, Marino A, Ciofani G. Antioxidants and Nanotechnology: Promises and Limits of Potentially Disruptive Approaches in the Treatment of Central Nervous System Diseases. *Adv Healthc Mater*. 2020;9:1901589.
29. Liu Y, Shi J. Antioxidative nanomaterials and biomedical applications. *Nano Today*. 2019;27:146–77.