



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

DAVID XAVIER BARROS FERREIRA

Hemorragia Intralabiríntica

REVISÃO SISTEMÁTICA

ÁREA CIENTÍFICA DE OTORRINOLARINGOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO CARLOS EVA MIGUÉIS

DR. JOÃO FILIPE CARVALHO PEREIRA MANO SIMÕES

Abril 2021

HEMORRAGIA INTRALABIRÍNTICA

REVISÃO SISTEMÁTICA

Área científica: Otorrinolaringologia

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DO MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

David Ferreira¹, João Simões², António Miguéis³

1. David Xavier Barros Ferreira

Mestrando da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

xavierferreira2019@gmail.com

2. Co-orientador: Dr João Filipe Carvalho Pereira Mano Simões

Centre Hospitalier de Mouscron, Bélgica

jofsim@gmail.com

3. Orientador: Professor Doutor António Carlos Eva Miguéis

Professor Catedrático da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

amigueis@fmed.uc.pt

Abril 2021

Índice

Lista de tabelas	3
Lista de abreviaturas.....	3
Resumo.....	4
Abstract	5
Introdução.....	6
Materiais e Métodos	8
Resultados.....	9
1. Manifestações clínicas.....	13
2. Fatores de risco.....	15
3. Exames complementares de diagnóstico, tratamento e prognóstico	17
Discussão	21
Limitações	23
Conclusão.....	24
Agradecimentos	25
Referências Bibliográficas	26

Lista de tabelas

Tabela 1 - Características dos artigos incluídos na revisão sistemática sobre hemorragia intralabiríntica

Tabela 2 - Prevalência dos principais sintomas subjacentes a hemorragia intralabiríntica nos vários estudos incluídos na revisão

Tabela 3 - Somatório dos doentes com hemorragia intralabiríntica de todos os artigos incluídos na revisão com diferentes fatores de risco

Tabela 4 - Prognóstico auditivo dos doentes com hemorragia intralabiríntica incluídos nos diferentes artigos, segundo a classificação de Siegel

Tabela 5 - Limiar auditivo médio inicial e final dos doentes incluídos nos vários estudos

Lista de abreviaturas

HIL - hemorragia intralabiríntica

oVEMP - *ocular vestibular evoked myogenic potentials*

cVEMP - *cervical vestibular evoked myogenic potentials*

FLAIRÁ *fluid attenuated inversion recovery*

RM - ressonância magnética

SSSN - surdez súbita sensorio-neural

LCMM - leucemia crónica mielomonocítica

WRS - *word recognition score*

IV - intravenosa

IT - intratimpânica

INR - *international normalized ratio*

CID - coagulação intravascular disseminada

LCE - líquido cérebro-espinhal

Resumo

Introdução: A surdez súbita sensorio-neural é uma emergência otológica. Atualmente é possível identificar a sua etiologia apenas em cerca de 10% dos casos. A hemorragia intralabiríntica é uma causa rara de surdez súbita, cursando frequentemente com sintomatologia vestibular concomitante. O objetivo deste trabalho é analisar a literatura relativa a hemorragia intralabiríntica, para melhor compreender a sua fisiopatologia, bem como a abordagem clínica desta entidade.

Materiais e Métodos. A pesquisa bibliográfica foi realizada na plataforma PubMed de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão predefinidos. Foram selecionados estudos prospectivos e retrospectivos, bem como relatos de casos clínicos que envolviam explicitamente hemorragia intralabiríntica publicados entre 2015 e 2020. A partir da análise integral dos artigos selecionados e de outros artigos igualmente relevantes obtidos por referência cruzada, foi elaborada a presente revisão sistemática.

Resultados: Foram incluídos nesta revisão 13 artigos no total. Evidenciaram-se dados relevantes sobre manifestações clínicas, fatores de risco, exames complementares de diagnóstico, prognóstico e tratamento subjacentes à hemorragia intralabiríntica. A prevalência de sintomas vestibulares, em particular a vertigem, revelou-se significativamente superior nos doentes com surdez súbita secundária a hemorragia intralabiríntica, comparando com doentes com surdez súbita secundária a outras etiologias. Vários doentes com hemorragia intralabiríntica apresentaram história de anticoagulação, mas verificou-se não ser condição *sine qua non*. Constatou-se ainda que os doentes com hemorragia intralabiríntica tendem a apresentar uma perda auditiva mais profunda, bem como um pior prognóstico auditivo, comparando com doentes com surdez súbita não secundária a esta entidade.

Conclusão: Há ainda lacunas evidentes no que concerne à fisiopatologia da hemorragia intralabiríntica que se traduzem em dificuldades na abordagem clínica destes doentes. A terapêutica atual não é eficaz e ainda não existem critérios de prognóstico bem definidos. Assim, a realização de novos estudos com maiores populações e com períodos de *follow-up* mais prolongados revela-se fundamental.

Palavras-chave: Hemorragia intralabiríntica; ouvido interno

Abstract

Introduction: Sudden sensorineural hearing loss is an otological emergency. Currently, it is possible to identify its etiology in only about 10% of cases. Intralabyrinthine hemorrhage is a rare cause of sudden deafness, often occurring with concomitant vestibular symptoms. The objective of this study is to analyze the literature related to the intralabyrinthine hemorrhage in order to better understand its pathophysiology, as well as the clinical approach of this entity.

Materials and Methods: The bibliographic research for the elaboration of this article was obtained through the platform PubMed according to the predefined inclusion and exclusion criteria. Prospective and retrospective studies and clinical case reports which explicitly involved intralabyrinthine hemorrhage published between 2015 and 2020, were selected. Based on the full analysis of the selected articles and other equally relevant articles obtained by cross-reference, the present systematic review was carried out.

Results: A total of 13 articles were included in this review. Relevant data on clinical manifestations, risk factors, complementary diagnostic tests, prognosis and treatment underlying the intralabyrinthine hemorrhage were evidenced. The prevalence of vestibular symptoms, in particular vertigo, was significantly higher in patients with sudden hearing loss secondary to intralabyrinthine hemorrhage, comparing with patients with sudden hearing loss secondary to other etiologies. Several patients with intralabyrinthine hemorrhage had history of anticoagulation, although it is not a *sine qua non* condition. In addition, it was found that patients with intralabyrinthine hemorrhage tend to have a deeper hearing loss, as well as a worse hearing prognosis, comparing with patients with sudden hearing loss not secondary to this entity.

Conclusion: There are still evident gaps related to the pathophysiology of intralabyrinthine hemorrhage that translate into difficulties in the clinical approach of these patients. Current therapy is not effective and there are still no well-defined prognostic criteria. Thus, new studies with larger populations and longer follow-up periods are essential.

Keywords: Intralabyrinthine hemorrhage; inner ear

Introdução

A surdez súbita sensorio-neural (SSSN) é uma emergência otológica e, frequentemente, um desafio clínico. A SSSN, geralmente unilateral, é definida como uma perda auditiva superior a 30 dB em três frequências contíguas, instalando-se em menos de 72 horas.⁽¹⁾

A incidência da SSSN é de 5 a 30 por 100 000 pessoas anualmente,⁽²⁾ sendo possível identificar a sua causa apenas em cerca de 10% dos casos.⁽³⁾ As causas hipotéticas são infecciosa, vascular, imunológica, traumática, tumoral, ototoxicidade, entre outras.^(2,4-11)

Apesar de uma investigação detalhada, a grande maioria dos casos permanece idiopática.⁽¹²⁾ Esta investigação detalhada compreende exames analíticos, testes audiovestibulares e Ressonância Magnética (RM) cerebral.^(13,14) Os exames analíticos incluem hemograma completo, bioquímica, provas de coagulação, serologias, etc. Dentro dos testes audiovestibulares destacam-se a audiometria tonal, a audiometria vocal, os potenciais vestibulares miogénicos cervicais e oculares (cVEMP e oVEMP), o teste de impulso cefálico, provas calóricas, entre outros.^(3,15-19)

A RM é recomendada em doentes com SSSN para excluir lesões do ângulo pontocerebeloso,⁽²⁰⁾ mas também permite identificar lesões não tumorais como sinais de inflamação aguda e/ou de hemorragia ao nível do ouvido interno e/ou do nervo cócleo-vestibular.^(3,21)

A hemorragia intralabiríntica (HIL) é uma causa rara de SSSN, cursando geralmente com sintomatologia vestibular concomitante. Pode ocorrer no contexto de antiagregação (ácido acetilsalicílico), anticoagulação (varfarina), doença hematológica (leucemia, anemia aplásica, mieloma múltiplo, anemia de células falciformes), doença infecciosa (viral, bacteriana), doença imunomediada (Lupus Eritematoso Sistémico, Poliarterite Nodosa, Granulomatose de Wegener) e trauma.^(4,6,7,15,22-30)

Na RM suspeita-se de HIL quando é possível evidenciar hipersinal espontâneo em T1, sem realce após contraste, tanto a nível endolinfático como perilinfático, e hipersinal em 3D-FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*). Este hipersinal deve-se ao aumento da concentração de metehemoglobina intra e extracelular.^(13,28,31,32)

Num estudo de 2016, Kaya *et al.*⁽³³⁾ analisaram ossos temporais com HIL e repararam que esta entidade está associada a uma perda significativa de células ciliadas externas na cóclea, mas não danifica as células ciliadas internas, as células do gânglio espiral, a estria vascular, nem o ligamento espiral.⁽³³⁾

Um ano depois, Kaya *et al.*⁽³⁴⁾ analisaram a parte vestibular de alguns ossos temporais com HIL, onde detetaram perda de células ciliadas vestibulares (especialmente do tipo 1), mas não de outros elementos celulares. Estes achados sugerem que os sintomas vestibulares podem estar relacionados com a diminuição das células ciliadas vestibulares.⁽³⁴⁾

Como não existe terapêutica específica para a HIL, estes doentes recebem o mesmo tratamento da SSSN idiopática (corticoterapia), que se tem mostrado claramente insuficiente. De facto, na grande maioria dos doentes não existe recuperação auditiva, com repercussões consideráveis na sua qualidade de vida.^(35,36)

Deste modo, esta revisão sistemática tem como objetivo primário realizar uma atualização para a prática clínica perante os casos de HIL, bem como discutir as limitações dos estudos existentes e necessidades futuras.

Materiais e Métodos

Para a realização da presente revisão sistemática procedeu-se à pesquisa bibliográfica na plataforma PubMed, com os termos Mesh “inner ear AND hemorrhage” e as palavras-chave “labyrinthine AND hemorrhage”. Foram pesquisados artigos publicados em Inglês entre 2015 e 2020, obtendo-se um total de 989 artigos. A seleção dos artigos foi realizada de acordo com o esquema de “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses”.⁽³⁷⁾

Os critérios de inclusão aplicados foram: 1) definição de HIL incluída no estudo 2) estudos de coorte retrospectivos e prospectivos 3) estudos caso-controlo 4) estudos retrospectivos de revisão de doentes consecutivos e 5) séries de casos (prospectivos ou retrospectivos).

Procedeu-se à leitura do título e do resumo dos diferentes artigos, e aqueles que se mostraram potencialmente relevantes foram analisados na íntegra de forma independente pelos autores. Artigos não publicados em inglês, bem como artigos que envolviam crianças ou animais foram excluídos desta análise.

O fluxograma de seleção está apresentado na figura 1.

Outros artigos relevantes obtidos por referência cruzada também foram incluídos.

Resultados

Foram selecionados para leitura integral 31 artigos. Como 20 deles não abordavam especificamente HIL, não foram incluídos na revisão sistemática. Adicionalmente, foram identificados 2 estudos igualmente relevantes através de referência cruzada, perfazendo um total de 13 artigos incluídos na revisão (Figura 1), cujas características estão descritas na Tabela 1.

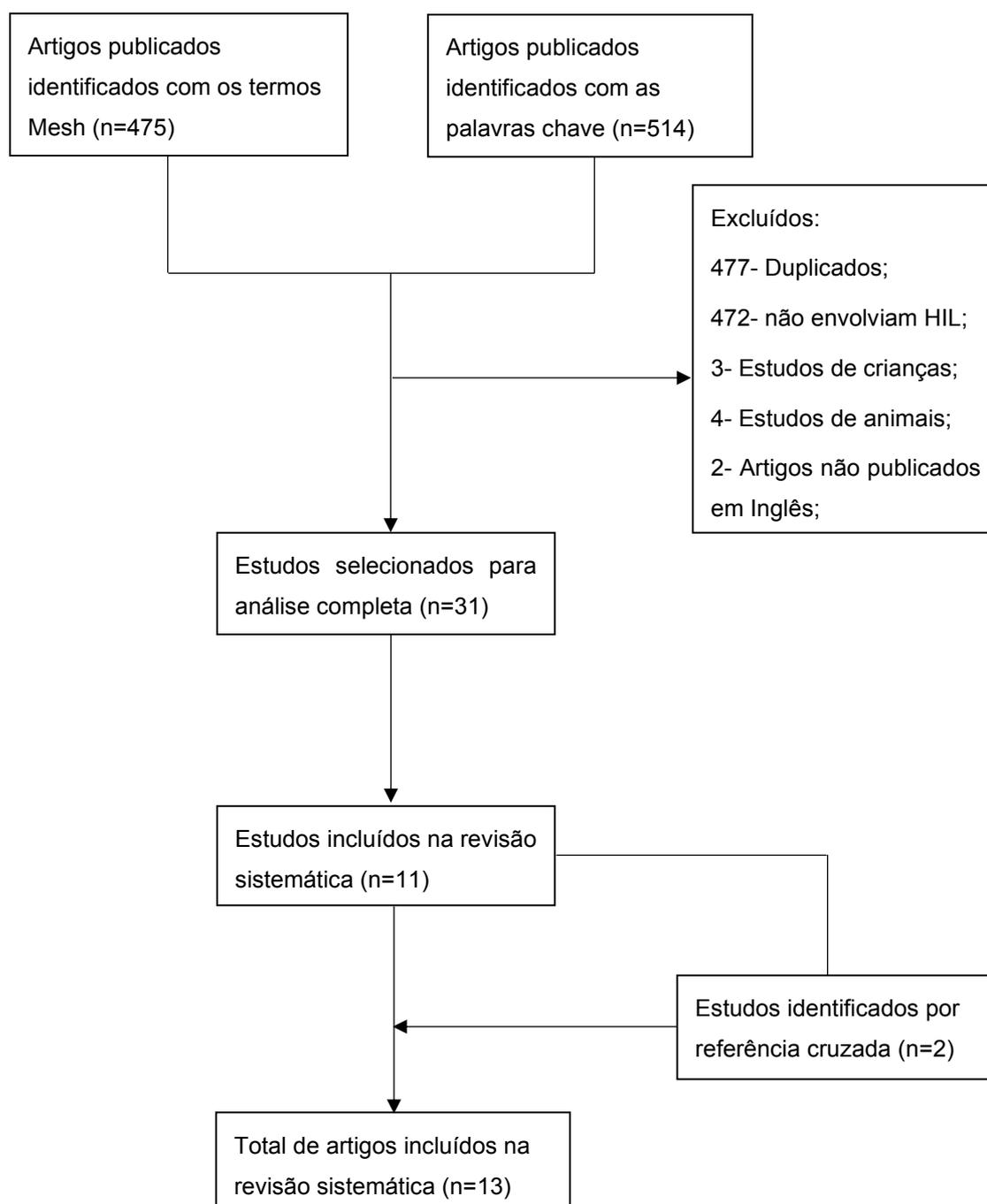


Fig 1- Fluxograma de pesquisa bibliográfica correspondente à revisão sistemática sobre hemorragia intralabiríntica

Tabela 1 - Características dos artigos incluídos na revisão sistemática sobre hemorragia intralabiríntica

AUTOR	ANO	PAÍS	Nº DOENTES	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS
Chen X <i>et al.</i> ⁽³⁸⁾	2019	China	1252 com SSSN 24 com HIL	Retrospectivo	-Surdez profunda em 19/24 e perda auditiva plana moderada em 5/24; -Desaparecimento do hipersinal no ouvido dentro de 2 semanas a 4 meses; -Taxa de eficácia do tratamento de 33,3% (8/24), ocorrendo recuperação auditiva completa num deles.
Kim <i>et al.</i> ⁽³¹⁾	2017	Coreia do Sul	59 com SSSN 6 com HIL	Retrospectivo	-Sintomas mais severos nos doentes com HIL; -Nenhum doente com HIL com história de anticoagulação, nem de doença hematológica; -Nenhum doente com HIL apresentou recuperação auditiva.
Parikh <i>et al.</i> ⁽¹⁶⁾	2018	EUA	1 com HIL	Caso clínico	-Vertigem periférica; -Um episódio de náusea e vômito; -Audiometria tonal revelou perda auditiva mista profunda; -Etiologia provável da HIL: coagulopatia secundária a hepatite C; -Doente recuperou audição basal.
Vivas <i>et al.</i> ⁽³²⁾	2018	EUA	11 com HIL	Retrospectivo	-8 com SSSN e vertigem; -1 com vertigem isolada; -9 com hipertensão; -5 anticoagulados (4 com varfarina, apresentando INR supratherapêutico); -9 receberam corticoterapia; -Nenhum apresentou recuperação auditiva.
Conte <i>et al.</i> ⁽¹⁴⁾	2019	Itália	47 com SSSN 5 com HIL	Prospetivo observacional	-Nenhum doente com HIL apresentou recuperação auditiva.

Tabela 1 (continuação)

AUTOR	ANO	PAÍS	Nº DOENTES	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS
Lee <i>et al.</i> ⁽⁴⁾	2016	Coreia do Sul	35 com SSSN 12 com HIL	Retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> -Limiar auditivo médio inicial foi de 94,09 ± 35,9 dB no grupo com HIL e de 66,66 ± 30,1 dB no grupo sem HIL ($p=0,036$); -O limiar auditivo médio final foi de 78,19 ± 46,26 dB no grupo com HIL e 37,17 ± 31,96 dB no grupo sem HIL ($p=0,014$); -No grupo com HIL, a recuperação da audição ocorreu menos frequentemente nas frequências altas (2.000, 4.000 e 8.000 Hz) do que nas frequências baixas (250, 500 e 1.000 Hz); -92% dos doentes do grupo com HIL apresentaram vertigem; -Apenas 3 (25%) dos doentes com HIL tinham história de anticoagulação.
Meunier <i>et al.</i> ⁽³⁶⁾	2019	França	1 com HIL	Caso clínico	<ul style="list-style-type: none"> -Primeiro caso relatado de surdez bilateral na sequência de hemorragia intralabiríntica devido a LCMM; -Surdez profunda à direita e cofose à esquerda;
Cervantes <i>et al.</i> ⁽⁶⁾	2015	EUA	1 com HIL	Caso clínico	<ul style="list-style-type: none"> -Doente com HIL unilateral devido a LCMM; -Surdez neurosensorial moderada a severa no lado esquerdo; -Não apresentou recuperação auditiva.
Chen K <i>et al.</i> ⁽³⁹⁾	2019	China	42 com HIL	Retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> - A corticoterapia IT associada a corticoterapia IV, foi associada a melhores WRS, comparando com a corticoterapia IV isolada. Não houve diferença significativa entre as duas estratégias terapêuticas na audiometria tonal; -O prognóstico foi independente dos fatores de risco sistêmicos; -Todos os doentes apresentavam vertigem; -O limiar auditivo médio final foi de 90,8 ± 16,2 dB; -0% com recuperação completa; 57,1% com recuperação parcial; 42,9% sem recuperação auditiva.

Tabela 1 (continuação)

AUTOR	ANO	PAÍS	Nº DOENTES	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS
Dubrulle <i>et al.</i> ⁽⁴⁰⁾	2010	França	37 com hipersinal 8 com HIL	Retrospectivo	-Dois doentes com CID e um com síndrome de Cogan; -Vertigem em 7/8 (87,7%) e acufenos em 6/8 (75%); -Nenhum doente com HIL apresentou recuperação auditiva; -6 com cofose e dois com surdez profunda.
Wu <i>et al.</i> ⁽⁴¹⁾	2014	China	112 com SSSN 7 com HIL	Retrospectivo	-Um doente com HIL tinha história de anticoagulação; -Todos os doentes com HIL apresentavam vertigem; -Dentro dos doentes sem HIL, apenas 21,0% (22/105) apresentava vertigem; -Nenhum doente com HIL apresentou recuperação auditiva.
Cho <i>et al.</i> ⁽¹⁷⁾	2017	Coreia do Sul	200 com SSSN 7 com HIL	Retrospectivo	-Pior prognóstico nos doentes com HIL; -Limiar auditivo médio inicial e final de 72 ± 26,8 dB e 82,2 ± 41 dB, respetivamente; -Apenas dois dos 7 doentes com HIL com história de anticoagulação; -6 dos 7 doentes com HIL apresentaram vertigem; -Nenhum doente com SSSN secundária a lesão tumoral apresentou vertigem.
Wei <i>et al.</i> ⁽¹⁸⁾	2019	China	80 com SSSN 30 com HIL	Retrospectivo	-No grupo com HIL, 100% dos doentes tinha vertigem, contra 58% do grupo sem HIL; -No grupo sem HIL, o limiar auditivo médio inicial foi de 106,7 ± 11,8 dB; 12 meses pós-tratamento foi de 53,6 ± 11,4 dB e o WRS médio de 83,5 ± 24,5%; -No grupo com HIL, o limiar auditivo médio inicial foi de 102,6 ± 12,5 dB; 12 meses pós-tratamento era de 74,2 ± 10,7 dB e o WRS médio de 65,5 ± 21,7%; -No grupo com HIL, houve melhoria auditiva apenas até ao primeiro mês pós-tratamento.

SSSN: surdez súbita sensorio-neural; HIL: hemorragia intralabiríntica; WRS: *word recognition score*; LCMM: leucemia crónica mielomonocítica; FLAIR: *fluid attenuated inversion recovery*; IV: intravenosa; IT: intratimpânica

1. Manifestações clínicas

Nos artigos incluídos na presente revisão sistemática, foi possível verificar que, embora a perda de audição esteja presente em todos os doentes com HIL, a vertigem e os acufenos também são sintomas muito prevalentes. A Tabela 2 apresenta a prevalência dos principais sintomas subjacentes à HIL nos vários estudos.

Um estudo retrospectivo realizado por Wu *et al.*⁽⁴¹⁾ com o intuito de correlacionar características das imagens da RM com as manifestações clínicas no contexto de HIL, utilizou uma amostra populacional de 112 doentes com SSSN, com uma média de idades de 47,6 anos. Foi identificada HIL em 7 doentes. Todos os doentes com HIL apresentaram, não só surdez profunda a cofose, mas também vertigem, náuseas e vômitos. Em contraste, no grupo sem HIL foi registada vertigem em apenas 21,0% (22/105) dos doentes. Constatou-se, portanto, uma prevalência de vertigem significativamente superior nos doentes com HIL.⁽⁴¹⁾

Resultados similares foram revelados por Wei *et al.*⁽¹⁸⁾ num estudo de 2019, que incluiu 80 doentes com SSSN. De facto, 100% dos 30 doentes com HIL detetada em RM 3 Tesla apresentava vertigem, enquanto que no grupo sem HIL a vertigem estava presente em apenas 58% dos casos.⁽¹⁸⁾

Na Coreia do Sul, um estudo de características semelhantes elaborado por Lee *et al.*⁽⁴⁾ contou com 35 doentes com SSSN, tendo sido evidenciada HIL em 12 doentes. Os autores evocaram que 92% dos 12 doentes com HIL se queixou de vertigem, enquanto que a prevalência deste sintoma no grupo sem HIL foi de apenas 26%.⁽⁴⁾

No estudo de Dubrulle *et al.*⁽⁴⁰⁾ que incluiu 37 doentes com SSSN, foi detetada HIL na RM 1,5 Tesla em 8 doentes. Destes 8 doentes, com uma idade média de 52,1 anos, 7 (87,7%) apresentavam vertigem e 6 (75%) acufenos.⁽⁴⁰⁾

Cho *et al.*⁽¹⁷⁾ no seu estudo de 2017, estudaram uma amostra populacional de 200 doentes com SSSN sujeitos a RM 3 Tesla. Doentes que foram sujeitos a RM 1,5 Tesla foram excluídos. Estes autores compararam resultados entre doentes com SSSN secundária a lesões evidenciáveis na RM e doentes com SSSN idiopática. Para além disso, compararam resultados dentro do grupo com SSSN secundária, ou seja, entre doentes com HIL, lesão tumoral e labirintite. Dos 7 doentes com HIL, 6 queixaram-se de vertigem. Em contraste, apenas 3 (50%) dos doentes com labirintite revelaram vertigem e no grupo com lesão tumoral nenhum doente apresentou este sintoma. Estes achados mostram que a vertigem é mais comum nos doentes com SSSN associada a HIL em comparação com outras etiologias.⁽¹⁷⁾

Contrastando com os estudos acima mencionados em que 100% dos doentes com HIL apresentava perda auditiva, no estudo retrospectivo de Vivas *et al.*⁽³²⁾ foi registado um doente

com HIL que se queixava de vertigem, mas não de perda auditiva, provando que a ausência de surdez não exclui HIL. Estes autores estudaram uma amostra constituída por 11 doentes com HIL, sendo que a vertigem estava presente em 9 deles (82%).⁽³²⁾

Tabela 2: Prevalência dos principais sintomas subjacentes à hemorragia intralabiríntica nos vários estudos incluídos na revisão

Autores	HIL	Surdez	Vertigem	Acufenos	Otodia	Náusea e/ou vômito
Chen X <i>et al.</i> ⁽³⁸⁾	24	24(100%)	23(95,8%)	19(79%)	-	-
Vivas <i>et al.</i> ⁽³²⁾	11	10(90,9%)	9(81,8%)	3(27,2%)	2(18,2%)	2(18%)
Wei <i>et al.</i> ⁽¹⁸⁾	30	30(100%)	30(100%)	-	-	-
Lee <i>et al.</i> ⁽⁴⁾	12	12(100%)	11(92%)	-	-	-
Parikh <i>et al.</i> ⁽¹⁶⁾	1	1	1	1	-	1
Meunier <i>et al.</i> ⁽³⁶⁾	1	1	1	-	-	-
Chen K <i>et al.</i> ⁽³⁹⁾	42	-	42(100%)	38(90,5%)	-	-
Cervantes <i>et al.</i> ⁽⁶⁾	1	1	1	1	-	-
Cho <i>et al.</i> ⁽¹⁷⁾	7	7(100%)	6(85,7%)	-	-	-
Dubrulle <i>et al.</i> ⁽⁴⁰⁾	8	8(100%)	7(87,7%)	6(75%)	-	-
Wu <i>et al.</i> ⁽⁴¹⁾	7	-	7(100%)	-	-	7(100%)
Kim <i>et al.</i> ⁽³¹⁾	6	6(100%)	6(100%)	-	-	-
Conte <i>et al.</i> ⁽¹⁴⁾	5	5(100%)	-	-	-	-
Total	155	154(99,4%)	144(92,9%)	68(43,9%)	2(1,3%)	10(6,5%)

HIL: hemorragia intralabiríntica

2. Fatores de risco

Sabe-se que doentes sob terapêutica anticoagulante ou antiagregante, bem como doentes com determinadas doenças hematológicas têm um risco acrescido de desenvolverem HIL, no entanto vários artigos incluídos nesta revisão mostraram que não são condições *sine qua non*, uma vez que estes fatores de risco estavam presentes apenas nalguns doentes com HIL. Na tabela 3 encontra-se o somatório dos doentes com HIL de todos os artigos incluídos na revisão com diferentes fatores de risco.

Verificou-se história de anticoagulação num total de 12 doentes com HIL, tendo sido muito provavelmente esta a causa da HIL nestes doentes.^(4,6,17,32,41)

No seu estudo de 2018, Vivas *et al.*⁽³²⁾ dentro da sua amostra de 11 doentes com HIL identificada em RM 1,5 Tesla, verificaram que dos 5 doentes anticoagulados, 4 estavam medicados com varfarina e apresentavam um *international normalized ratio* (INR) supraterapêutico, sendo muito provavelmente esta a causa da HIL nestes doentes. Em contraste, 2 dos doentes com HIL aparentemente não apresentavam qualquer comorbilidade, sugerindo que indivíduos adultos saudáveis também podem desenvolver HIL.⁽³²⁾

Para além da anticoagulação, vários outros fatores de risco subjacentes à HIL foram destacados nos diferentes artigos. De facto, evidenciou-se hipertensão em 26 doentes com HIL,^(18,32,36,39) diabetes em 18,^(18,32,39) e dislipidemia em 8.⁽³⁹⁾

Em 2 doentes, assumiu-se que a HIL foi secundária à sua doença hematológica de base.^(16,36)

Registou-se ainda consumo de tabaco num doente e de álcool em 2.^(16,32)

Tabela 3: Somatório dos doentes com hemorragia intralabiríntica de todos os artigos incluídos na revisão com diferentes fatores de risco

Fatores de risco para HIL	Número de doentes	Estudos
Anticoagulação	12	(4,6,17,32,41)
Hipertensão	26	(18,32,36,39)
Álcool	2	(16,32)
Tabaco	1	(32)
Diabetes	18	(18,32,39)
Dislipidemia	8	(39)
Doenças hematológicas	2	(16,36)
Malformações vasculares	0	

HIL: hemorragia intralabiríntica

3. Exames complementares de diagnóstico, tratamento e prognóstico

A aplicação da sequência 3D-FLAIR, bem como o aparecimento da tecnologia 3 Tesla permitiu obter mais informações relativamente aos fluidos labirínticos. Deste modo, atualmente a RM tem um papel inestimável não só no diagnóstico, mas também no prognóstico em doentes com HIL.

No estudo 3D-FLAIR, em condições normais, a imagem é semelhante à imagem ponderada em T2 mas com supressão do sinal dos fluidos, pelo que a endolinfa, a perilinfa e o líquido cérebro-espinhal (LCE) aparecem escuros. Assim sendo, se numa sequência FLAIR, o ouvido interno permanecer intenso, é um indício de que podemos estar perante fluido proteico patológico ou perante hemorragia.⁽³⁸⁾

Os estudos conseguiram correlacionar HIL com mau prognóstico auditivo, tal como se pode verificar na tabela 5 e na tabela 6. Já no que concerne à vertigem e aos acufenos, estes tenderam a desaparecer ao longo do *follow-up*.

Num estudo realizado na China em 2019 por Chen X *et al.*⁽³⁸⁾, com uma amostra populacional de 1252 doentes com SSSN, foi identificada HIL em 24 doentes por RM 3 Tesla. Através da visualização das RM de seguimento, chegou-se à conclusão que o hipersinal desapareceu dentro de 2 semanas a 4 meses. Estes achados sugerem que o período de tempo entre o início dos sintomas e a realização da RM deve ser o mais reduzido possível. Os autores hipotetizaram que este fenómeno se deve ao facto da hemorragia ser auto-limitada e ao facto do sangue ser reabsorvido. A taxa de eficácia do tratamento no grupo com HIL foi de 33,3% (8/24), tendo 1 doente alcançado recuperação auditiva completa. Este estudo defendeu que doentes com HIL beneficiam da administração de corticoterapia e de agentes neurotrópicos, bem como da suspensão de agentes vasoativos e trombolíticos.⁽³⁸⁾

Um estudo de 2019 levado a cabo por Chen K *et al.*⁽³⁹⁾ reuniu uma amostra de 42 doentes com HIL identificada na RM. Todos os doentes foram tratados com metilprednisolona intravenosa (IV) (48-60 mg/ dia em dose única) durante 7 dias, seguindo-se a redução gradual de concentração do corticosteróide durante um período de tempo semelhante. Foram administrados corticosteróides intratimpânicos (IT) como terapia de resgate nos doentes que o consentiram. Na audiometria tonal realizada no primeiro mês pós-tratamento constatou-se uma recuperação média do limiar auditivo de $13,8 \pm 11,3$ dB, estabilizando a partir daí. No que concerne à audiometria vocal, constatou-se uma recuperação média do *word recognition score* (WRS) de $17,6 \pm 24,4\%$, tendo este parâmetro estabilizado apenas a partir do 6º mês. Os autores não encontraram correlação entre fatores de risco sistémicos e o prognóstico. Dos estudos incluídos nesta revisão, este foi o único que comparou a recuperação auditiva entre

doentes sujeitos a corticoterapia IV isolada e doentes sujeitos a corticoterapia IV associada a corticoterapia IT. Embora nenhuma das duas estratégias terapêuticas tenha garantido recuperação auditiva completa, a segunda mostrou-se ligeiramente mais eficaz, sugerindo que a administração de corticoterapia IT desde início e não como terapia de resgate pode ser uma estratégia lícita. Para além disso, reparou-se que a recuperação auditiva nas frequências baixas foi mais frequente do que nas frequências mais altas.⁽³⁹⁾

No estudo de Lee *et al.*⁽⁴⁾, os doentes foram tratados com prednisolona 1 mg/kg durante 7 dias, seguidos de redução gradual de concentração do corticosteróide. Nenhum doente recebeu injeção IT de corticóides. No grupo com HIL, o limiar auditivo médio inicial foi 94,09 ± 35,9 dB, e no grupo sem HIL 66,66 ± 30,1 dB ($p=0,036$). Estes achados sugerem que a perda auditiva nos doentes com SSSN secundária a HIL é superior comparando com com outras etiologias. A audiometria tonal realizada passados dois meses demonstrou um limiar auditivo médio de 78,19 ± 46,26 dB no grupo com HIL e de 37,17 ± 31,96 dB no grupo sem HIL ($p=0,014$), inferindo-se que o prognóstico auditivo dos doentes com HIL é pior comparando com outras etiologias de SSSN. Tal como Chen K *et al.*⁽³⁹⁾, os autores deste estudo contemplaram que a recuperação da audição foi menos frequente nas frequências altas (2.000, 4.000 e 8.000 Hz) do que nas frequências baixas (250,500 e 1.000 Hz).⁽⁴⁾

No estudo de Wei *et al.*⁽¹⁸⁾, que tinha como objetivo comparar o prognóstico entre várias etiologias de SSSN, todos os doentes foram tratados durante 14 dias com corticoterapia IV, corticoterapia IT e oxigenoterapia hiperbárica. O período de acompanhamento dos doentes foi de 12 meses. No grupo sem HIL o limiar de audição médio no início foi 106,7 ± 11,8 dB e 12 meses pós-tratamento 53,6 ± 11,4 dB. Já no grupo com HIL, o limiar auditivo médio no início foi 102,6 ± 12,5 dB, e 12 meses pós-tratamento 74,2 ± 10,7 dB. Quanto ao WRS médio 12 meses pós-tratamento, este foi 83,5 ± 24,5% no grupo sem HIL e 65,5 ± 21,7% no grupo com HIL. De facto, no grupo com HIL não houve qualquer recuperação auditiva em 80% dos doentes e 20% deles experienciaram apenas uma recuperação ligeira. Em contrapartida, no grupo de doentes sem HIL, 52% não apresentaram qualquer recuperação auditiva, 32% tiveram recuperação ligeira, 10% recuperação parcial e 6% recuperação completa. Estes resultados sugerem que a SSSN secundária a HIL está associada a pior prognóstico, comparando com outras etiologias. No que diz respeito ao limiar auditivo médio inicial, ao contrário do estudo Lee *et al.*⁽⁴⁾, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. À semelhança de Chen K *et al.*⁽³⁹⁾, estes autores repararam que o limiar auditivo diminuiu apenas até 1 mês pós-tratamento e que o WRS aumentou apenas até 6 meses pós-tratamento, sugerindo que o diagnóstico e o tratamento desta entidade devem ser realizados o mais precocemente possível.⁽¹⁸⁾

Cho *et al.*⁽¹⁷⁾, constataram que HIL está associada a pior prognóstico em relação a outras etiologias de SSSN. No grupo com HIL, no grupo com lesão tumoral e no grupo com labirintite, o limiar auditivo médio final foi $82,2 \pm 41$ dB, $60 \pm 30,09$ dB e $66,5 \pm 44,28$, respetivamente. Todos os doentes deste estudo foram sujeitos a 60 mg/dia de prednisolona oral durante 7 dias. No que ao limiar auditivo inicial diz respeito, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os 3 grupos.⁽¹⁷⁾

Conte *et al.*⁽¹⁴⁾ estudaram 42 doentes com SSSN que foram sujeitos a RM 3 Tesla, tendo sido detetada HIL em 5 deles. Nenhum doente com HIL apresentou recuperação auditiva. Todos os doentes do estudo foram tratados com prednisona oral (50 mg/dia com redução gradual de meia dose de 4 em 4 dias perfazendo um total de 12 dias de tratamento), oxigenoterapia hiperbárica e dexametasona intratimpânica a título de resgate.⁽¹⁴⁾

No estudo de Wu *et al.*⁽⁴¹⁾, os 112 doentes incluídos foram sujeitos a corticoterapia oral (metilprednisolona 48 mg/dia, por 7 a 14 dias com subsequente redução gradual de concentração do corticosteróide durante um período semelhante) e/ou oxigenoterapia hiperbárica por duas semanas. Os doentes foram divididos em 4 categorias distintas de acordo com a perda auditiva. Efetivamente, 5 doentes apresentaram perda auditiva leve, 43 perda moderada, 30 perda severa e 34 perda profunda a cofose. De notar que em 7 destes 34 doentes com perda profunda a cofose, foi detetada HIL na RM e em nenhum deles se verificou qualquer recuperação auditiva no 6º mês de acompanhamento. Em contraste, nos restantes 27 doentes com perda profunda a cofose, 5 tiveram recuperação parcial e 5 recuperação completa. Estes achados sugerem que doentes com SSSN secundária a HIL tendem a apresentar pior prognóstico auditivo do que doentes com outras etiologias. Embora o prognóstico auditivo tenha sido pobre, a vertigem e os acufenos desapareceram em todos os doentes com HIL. Para além disso, verificou-se correlação entre os locais do ouvido interno com hipersinal na RM com a sintomatologia apresentada pelos doentes, reforçando a fiabilidade da RM no contexto de HIL.⁽⁴¹⁾

No estudo de Vivas *et al.*⁽³²⁾, 9 dos 11 doentes com HIL receberam corticoterapia oral e/ou IT. Nenhum dos doentes incluídos no estudo apresentou recuperação auditiva. Tal como no estudo de Dubrulle *et al.*⁽⁴⁰⁾, o facto dos doentes terem sido submetidos a RM 1,5 Tesla constitui uma das suas limitações. Não obstante o diagnóstico radiológico de HIL com tecnologia 1,5 Tesla ser possível, a resolução da tecnologia 3 Tesla é muito superior.⁽³²⁾

No estudo publicado por Kim *et al.*⁽³¹⁾ em 2017, que tinha como objetivo principal avaliar achados de HIL na RM 3 Tesla, nenhum dos 6 doentes com HIL apresentou recuperação auditiva. Todos os doentes deste estudo foram sujeitos a metilprednisolona 1 mg/kg/dia durante 5 dias, seguidos de 7 dias de redução gradual de concentração do corticosteróide.⁽³¹⁾

Tabela 4: Prognóstico auditivo dos doentes com hemorragia intralabiríntica incluídos nos diferentes artigos, segundo a classificação de Siegel⁽⁴²⁾

Autores	Doentes com surdez	Recuperação completa	Recuperação parcial	Recuperação ligeira	Sem recuperação
Vivas <i>et al.</i> ⁽³²⁾	10	0	0	0	10(100%)
Chen X <i>et al.</i> ⁽³⁸⁾	24	1(4,2%)	4(16,6%)	3(12,5%)	16(66,6%)
Kim <i>et al.</i> ⁽³¹⁾	6	0	0	0	6(100%)
Wei <i>et al.</i> ⁽¹⁸⁾	30	0	0	6(20%)	24(80%)
Chen K <i>et al.</i> ⁽³⁹⁾	42	0	24(57,1%)	0	18(42,9%)
Cervantes <i>et al.</i> ⁽⁶⁾	1	-	-	-	1
Dubrulle <i>et al.</i> ⁽⁴⁰⁾	8	0	0	0	8(100%)
Wu <i>et al.</i> ⁽⁴¹⁾	7	0	0	0	7(100%)
Conte <i>et al.</i> ⁽¹⁴⁾	5	0	0	0	5(100%)
Lee <i>et al.</i> ⁽⁴⁾	12	2(16,6%)	2(16,6%)	0	8(72,7%)
Cho <i>et al.</i> ⁽¹⁷⁾	7	1(14,3%)	2(28,6%)	0	4(57,1%)
Parikh <i>et al.</i> ⁽¹⁶⁾	1	1	-	-	-
Meunier <i>et al.</i> ⁽³⁶⁾	1	-	-	-	1
Total	154	5(3,3%)	32(20,8%)	9(5,8%)	108(64,9%)

Recuperação completa: limiar auditivo médio final inferior a 25 dB independentemente da melhoria audiométrica; **Recuperação parcial:** Melhoria audiométrica > 15 dB e limiar auditivo médio final entre 25 e 45 dB; **Recuperação ligeira:** Melhoria audiométrica > 15 dB e limiar auditivo médio final > 45 dB; **Sem recuperação:** Melhoria audiométrica < 15 dB e limiar auditivo médio final > 75 dB

Tabela 5: Limiar auditivo médio inicial e final dos doentes incluídos nos vários estudos

Autores	Limiar auditivo médio inicial		Limiar auditivo médio final	
	Doentes com HIL	Doentes sem HIL	Doentes com HIL	Doentes sem HIL
Wei <i>et al.</i> ⁽¹⁸⁾	102,6 ± 12,5 dB	106,7 ± 11,8 dB	74,2 ± 10,7 dB	53,6 ± 11,4 dB
Lee <i>et al.</i> ⁽⁴⁾	94,09 ± 35,9 dB	66,66 ± 30,1 dB	78,19 ± 46,26 dB	37,17 ± 31,96 dB
Meunier <i>et al.</i> ⁽³⁶⁾	105 dB	-	-	-
Chen K <i>et al.</i> ⁽³⁹⁾	109,2 ± 9,6 dB	-	90,8 ± 16,2 dB	-
Cho <i>et al.</i> ⁽¹⁷⁾	72 ± 26,8 dB	-	82,2 ± 41 dB	-

HIL: hemorragia intralabiríntica

Discussão

A HIL é uma causa rara de SSSN, mas o seu diagnóstico tem vindo a aumentar devido à evolução da RM. Pode surgir no contexto de anticoagulação, antiagregação, doença hematológica (leucemia, anemia aplástica, mieloma múltiplo, anemia de células falciformes), doença infecciosa, doença imunomediada e trauma. Vários artigos incluídos nesta revisão registaram doentes com HIL de causa desconhecida e, como alguns deles não apresentavam qualquer comorbilidade, podemos afirmar que indivíduos saudáveis também podem desenvolver HIL.

Foi possível constatar que, para além da perda auditiva, a vertigem e os acufenos são sintomas muito prevalentes na HIL. Lee *et al.*⁽⁴⁾, Wu *et al.*⁽⁴¹⁾, Wei *et al.*⁽¹⁸⁾ e Cho *et al.*⁽¹⁷⁾ verificaram inclusivamente que a vertigem era mais prevalente nos doentes com HIL, comparando com outras etiologias de SSSN.

Chen X *et al.*⁽³⁸⁾ repararam que o hipersinal na RM desapareceu entre 2 semanas a 4 meses. Deste modo, pode concluir-se que a RM deve ser realizada o mais precocemente possível e, de preferência, antes do início da corticoterapia a fim de evitar um falso negativo.

Geralmente existe correlação entre os sintomas e os locais com hipersinal na RM, tal como foi possível verificar no estudo de Wu *et al.*⁽⁴¹⁾, contribuindo para consolidar a fiabilidade deste exame de imagem nestes casos.

A perda auditiva tende a ser mais profunda nos doentes com HIL comparando com doentes com SSSN não associada a HIL. Wu *et al.*⁽⁴¹⁾ e Lee *et al.*⁽⁴⁾ conseguiram corroborar essa ideia ao contrário de Wei *et al.*⁽¹⁸⁾ e Cho *et al.*⁽¹⁷⁾. Para além disso, Chen K *et al.*⁽³⁹⁾ e Lee *et al.*⁽⁴⁾ conseguiram demonstrar que a perda auditiva é mais comum nas frequências baixas do que nas altas.

Os doentes com HIL incluídos nos artigos desta revisão foram sujeitos a diferentes protocolos terapêuticos. Esses protocolos consistiram em corticoterapia oral ou sistémica, com ou sem corticoterapia IT (geralmente a título de resgate) e com ou sem oxigenoterapia hiperbárica. A única especificidade para HIL prendeu-se com a suspensão de agentes vasoativos ou trombolíticos, no entanto o risco-benefício desta suspensão ainda é alvo de debate.

O estudo de Chen K *et al.*⁽³⁹⁾ foi o único que comparou o prognóstico auditivo entre doentes com HIL submetidos a corticoterapia IT e doentes com HIL que receberam apenas corticoterapia IV, demonstrando que os doentes podem beneficiar da injeção IT de corticóides desde o início do tratamento.

Na grande maioria dos artigos, houve uma correlação positiva entre a HIL e um prognóstico auditivo pobre. Os artigos que compararam resultados entre doentes com HIL e doentes com outras etiologias de SSSN conseguiram constatar pior prognóstico auditivo nos primeiros. Dentro dos doentes com HIL incluídos nos vários artigos, a maioria não apresentou qualquer recuperação auditiva na última audiometria tonal de *follow-up*. Na maior parte dos artigos, nenhum doente apresentou recuperação auditiva completa. Estes dados demonstram que a terapêutica atualmente instituída nos doentes com HIL não é eficaz.

Conjugando todas as informações supramencionadas, podemos inferir que um doente com SSSN profunda associada a vertigem tem uma grande probabilidade de ter HIL e, conseqüentemente, um prognóstico auditivo pobre.

Não obstante a terapêutica atualmente usada no contexto de HIL estar longe do ideal, esta deve ser iniciada o mais rápido possível, na medida em que a diminuição do limiar auditivo parece ocorrer apenas até ao primeiro mês pós-tratamento, tal como se verificou no estudo de Chen K *et al.*⁽³⁹⁾ e de Wei *et al.*⁽¹⁸⁾.

Limitações

A presente revisão sistemática apresenta algumas limitações.

Na pesquisa bibliográfica, foi usada apenas a plataforma *Pubmed*. Através da pesquisa noutras plataformas, poder-se-ia alcançar outros artigos igualmente relevantes.

A bibliografia relativa a hemorragia intralabiríntica apresenta essencialmente estudos retrospectivos e com amostras populacionais pouco numerosas.

O diagnóstico definitivo de HIL é limitado pela inacessibilidade do ouvido interno a uma observação directa. Deste modo, nos vários artigos incluídos na revisão pode ter-se assumido HIL erradamente nalguns doentes, enviesando os resultados.

Conclusão

O conhecimento da fisiopatologia da HIL ainda revela algumas lacunas que precisam de ser colmatadas no futuro. Estas lacunas comprometem o estabelecimento de uma terapêutica específica e eficaz para estes doentes. A terapêutica da HIL, que ainda é a mesma da SSSN idiopática, tem-se revelado claramente insuficiente. Para além disso, não existem critérios de prognóstico bem definidos.

Urge a realização de estudos prospetivos, com amostras populacionais maiores e com períodos de *follow-up* mais prolongados.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor António Miguéis pela solicitude demonstrada ao longo da elaboração deste trabalho e por me ter transmitido o gosto pela especialidade de Otorrinolaringologia.

Ao Dr João Simões por todo o apoio e disponibilidade ao longo de todo o projeto.

Aos meus pais e irmã, pelo apoio incondicional.

Finalmente, aos meus amigos que comigo partilharam estes 6 anos de curso.

Referências Bibliográficas

1. Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, Bontempo LJ, Faucett EA, Finestone SA, et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update). *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. 2019 Aug 1;161(1_suppl):S1–45.
2. Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. Vol. 375, *The Lancet*. 2010. p. 1203–11.
3. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Barrs DM, et al. Clinical practice guideline: Sudden hearing loss. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2012 Mar;146(SUPPL.3).
4. Lee JW, Park YA, Park SM, Kong TH, Park SY, Bong JP, et al. Clinical features and prognosis of sudden sensorineural hearing loss secondary to intralabyrinthine hemorrhage. *Journal of Audiology and Otology*. 2016;20(1):31–5.
5. Ban JH, Jin SM. A clinical analysis of psychogenic sudden deafness. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2006 Jun;134(6):970–4.
6. Cervantes SS, Barrs DM, Mayo Blvd E. Imaging Case of the Month Sudden Sensorineural Hearing Loss Associated With Intralabyrinthine Hemorrhage. Vol. 36, *Otology & Neurotology*. Otology & Neurotology, Inc; 2015.
7. Maillot O, Attyé A, Boyer E, Heck O, Kastler A, Grand S, et al. Post traumatic deafness: a pictorial review of CT and MRI findings. Vol. 7, *Insights into Imaging*. Springer Verlag; 2016. p. 341–50.
8. Berretlini S, Crisrina Bianchi M, Scgnini- G, Sellari-Franceschini S, Bruschini P, Monlanaro D, et al. European Neurotogy Herpes zoster oticus: Correlations between Clinical and MRI Findings Herpes zoster oticus Magnetic resonance imaging [Internet]. Available from: <http://BioMetlNei.com/karger>
9. Fitzgerald DC, Mark AS. Viral cochleitis with gadolinium enhancement of the cochlea on magnetic resonance imaging scan. Vol. 121, *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999.
10. Zhu H, Ou Y, Fu J, Zhang Y, Xiong H, Xu Y. A comparison of inner ear imaging features at different time points of sudden sensorineural hearing loss with three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2015 Oct 24;272(10):2659–65.
11. Jeong KH, Choi JW, Shin JE, Kim CH. Abnormal Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Sudden Sensorineural Hearing Loss: Vestibular Schwannoma as the Most Common Cause of MRI Abnormality. *Medicine (United States)*. 2016 Apr 1;95(17).

12. Chau JK, Lin JRJ, Atashband S, Irvine RA, Westerberg BD. Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss. Vol. 120, *Laryngoscope*. 2010. p. 1011–21.
13. Berrettini S, Seccia V, Fortunato S, Forli F, Bruschini L, Piaggi P, et al. Analysis of the 3-Dimensional Fluid-Attenuated Inversion-Recovery (3D-FLAIR) Sequence in Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss.
14. Conte G, di Bernardino F, Zanetti D, Iofrida EF, Scola E, Sbaraini S, et al. Early Magnetic Resonance Imaging for Patients with Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss in an Emergency Setting. *Otology and Neurotology*. 2019 Oct 1;40(9):1139–47.
15. Lin CT, Chiang CW, Young YH. Acute hearing loss in patients with hematological disorders. *Acta Oto-Laryngologica*. 2015 Jul 1;135(7):673–80.
16. Millichap JJ, Parikh SK, Frank SA. RESIDENT & FELLOW SECTION Section Editor Clinical Reasoning: Labyrinthine hemorrhage An unusual etiology for peripheral vertigo SECTION 1. 2017.
17. Cho J, Cheon H, Park JH, Lee HJ, Kim HJ, Choi HG, et al. Sudden sensorineural hearing loss associated with inner ear lesions detected by magnetic resonance imaging. *PLoS ONE*. 2017 Oct 1;12(10).
18. Wei FQ, Wen L, Chen K, Liu M, Wu X. Different prognoses in patients with profound sudden sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica*. 2019 Jul 3;139(7):598–603.
19. Baloh RW. Approach to the evaluation of the dizzy patient. 1995.
20. Fujita T, Saito K, Kashiwagi N, Sato M, Seo T, Doi K. The prevalence of vestibular schwannoma among patients treated as sudden sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx*. 2019 Feb 1;46(1):78–82.
21. Lammers MJW, Young E, Fenton D, Lea J, Westerberg BD. The prognostic value and pathophysiologic significance of three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery (3D-FLAIR) magnetic resonance imaging in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Otolaryngology*. 2019 Nov 1;44(6):1017–25.
22. Arellano B, Brea B, González FM. Hemorragia laberíntica secundaria a anticoagulantes orales. *Acta Otorrinolaringologica Espanola*. 2016 May 1;67(3):185–6.
23. Santos F, Salviz M, Domond H, Nadol JB. Otopathology of Vasculitis in Granulomatosis With Polyangitis. Vol. 36, *Otol Neurotol*. 2015.

24. Joglekar S, Deroee AF, Morita N, Cureoglu S, Schachern PA, Paparella M. Polyarteritis nodosa: a human temporal bone study. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*. 2010 Jul;31(4):221–5.
25. Otake H, Sugiura M, Naganawa S, Nakashima T. 3D-FLAIR magnetic resonance imaging in the evaluation of mumps deafness. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2006 Dec;70(12):2115–7.
26. Ogawa K, Kanzaki J. Aplastic anemia and sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngologica*. 1994;114(S514):85–8.
27. Sando I. INNER EAR HEMORRHAGE AND ENDOLYMPHATIC HYDROPS IN A LEUKEMIC PATIENT WITH SUDDEN HEARING LOSS.
28. Okayasu T, Faquin WC, Nadol JB. Sensorineural Hearing Loss in Leukemia: A Case Report Showing Intravascular Coagulation in the Cochlea and Vestibular Labyrinth. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. 2019 Aug 1;128(8):689–95.
29. Kothari Knopp S, Jonas D, Levine ME, Kothari-SJonas Levine MD, Knopp E. Presumed vestibular hemorrhage secondary to warfarin. Vol. 37, *Neuroradiology*. Springer-Verlag; 1995.
30. Whitehead RE, Macdonald CB, Melhem ER, McMahon L. Spontaneous Labyrinthine Hemorrhage in Sickle Cell Disease.
31. Kim DS, Park DW, Kim TY, Lee S, Lee YJ, Lee JY, et al. Characteristic MR findings suggesting presumed labyrinthine hemorrhage. *Acta Oto-Laryngologica*. 2017 Dec 2;137(12):1226–32.
32. Vivas EX, Panella NJ, Baugnon KL. Spontaneous Labyrinthine Hemorrhage: A Case Series. Vol. 159, *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. SAGE Publications Inc.; 2018. p. 908–13.
33. Yserdar Kaya A, Zo'merzo'zo'mer Hizli A, Schachern PA, Paparella M, Cureoglu S. Effects of Intralabyrinthine Hemorrhage on the Cochlear Elements A Human Temporal Bone Study. 2015.
34. Kaya S, Paparella MM, Cureoglu S. Histopathologic Changes of Human Vestibular Epithelia in Intralabyrinthine Hemorrhage. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. 2017 Jun 1;126(6):445–50.
35. Lee HY, Kim DK, Park YH, Cha WW, Kim GJ, Lee SH. Prognostic factors for profound sudden idiopathic sensorineural hearing loss: a multicenter retrospective study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2017 Jan 1;274(1):143–9.

36. Meunier A, Clavel P, Aubry K, Lerat J. A sudden bilateral hearing loss caused by inner ear hemorrhage. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2020 Jan 1;137(1):65–7.
37. PRISMA [Internet]. [cited 2021 Mar 22]. Available from: <http://prisma-statement.org/>
38. Chen XH, Zeng CJ, Fang ZM, Zhang R, Cheng JM, Lin C. The Natural History of Labyrinthine Hemorrhage in Patients With Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Ear, Nose and Throat Journal*. 2019 Jun 1;98(5):E13–20.
39. Chen K, Wen L, Zong L, Liu M, Sun J, Wu X. Audiological outcomes in sudden sensorineural hearing loss with presumed inner ear hemorrhage. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*. 2019 Mar 1;40(2):274–8.
40. Dubrulle F, Kohler R, Vincent C, Puech P, Ernst O. Differential diagnosis and prognosis of T1-weighted post-gadolinium intralabyrinthine hyperintensities. *European Radiology*. 2010 Nov;20(11):2628–36.
41. Wu X, Chen K, Sun L, Yang Z, Zhu Y, Jiang H. Magnetic resonance imaging-detected inner ear hemorrhage as a potential cause of sudden sensorineural hearing loss. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*. 2014;35(3):318–23.
42. Cheng YF, Chu YC, Tu TY, Shiao AS, Wu SL, Liao WH. Modified Siegel's criteria for sudden sensorineural hearing loss: Reporting recovery outcomes with matched pretreatment hearing grades. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2018 Nov 1;81(11):1008–12.