

Magnésio para perda auditiva: sinopse baseada em evidências

Osmar Clayton Person^I, Sandra Maria Chemin Seabra da Silva^{II}, Carina Zini^{III}, Carla Herrmann Monteiro^{III},
Rafaella Felipe Palazzi^{III}, Rodrigo Lima de Godoy Santos^{IV}, Maria Eduarda dos Santos Puga^V

Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo, Brasil

RESUMO

Contexto: O magnésio age no transporte iônico na cóclea e sua deficiência é relacionada ao aumento do estresse oxidativo na orelha interna, com consequente surgimento de perda auditiva e sintomas otoneurológicos, como tontura e zumbido. Alguns pesquisadores têm preconizado sua suplementação para tratamento de perda auditiva sensorineural. O estudo objetivou avaliar as evidências na literatura relativas ao uso de magnésio para tratamento da perda auditiva em humanos. **Desenho de estudo:** Trata-se de sinopse de evidências. **Métodos:** Procedeu-se à busca em quatro bases eletrônicas de dados: Cochrane Central Register of Controlled Trials (2019), PUBMED (1966-2019), EMBASE (1974-2019) e Portal BVS (1982-2019), além do “megabusador” de evidências Trip Database (2019). Não houve restrição geográfica e de idioma, sendo utilizados descritores e termos do Decs (Descritores em Ciências da Saúde). O método de síntese envolveu a combinação de estudos semelhantes em uma revisão narrativa. **Resultados:** Foram identificadas 75 citações e 4 estudos foram incluídos. A amostragem nos estudos, em geral, foi pequena e as intervenções não permitem afirmar a efetividade do magnésio na prevenção e no tratamento da perda auditiva sensorineural. **Discussão:** A evidência é baixa e não permite responder à questão com os estudos atuais, sendo recomendada a realização de novos ensaios clínicos de qualidade. **Conclusões:** Não há suporte atualmente na literatura para uso do magnésio na prevenção e no tratamento da perda auditiva sensorineural, sendo que sua utilização clínica é eminentemente empírica.

PALAVRAS-CHAVE: Magnésio, perda auditiva, prática clínica baseada em evidências, prevenção de doenças, terapêutica

INTRODUÇÃO

O magnésio é o quarto mineral mais abundante no organismo humano e o segundo no meio intracelular.¹ É relevante como cofator enzimático em cerca de 300 reações, incluindo síntese proteica, transmissão nervosa, condução

neuromuscular, controle da glicose no sangue e regulação da pressão sanguínea. É também fundamental para o metabolismo de adenosina trifosfato (ATP) e síntese de DNA (ácido desoxirribonucleico) e RNA (ácido ribonucleico).²

De todo o magnésio consumido na dieta, entre 24% e 76% são absorvidos pelo intestino delgado por meio de mecanismo

^IDoutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professor Titular de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA).

^{II}Mestre em Nutrição pela Universidade de São Paulo (USP). Coordenadora do Curso de Nutrição do Centro Universitário São Camilo.

^{III}Alunas de graduação em Medicina do Centro Universitário São Camilo.

^{IV}Médico Residente de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA).

^VDoutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Especialista em Informação pelo Centro Cochrane do Brasil.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Diretor do Cochrane Brazil e Diretor Científico da Associação Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência:

Osmar Clayton Person

Serviço de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA)

Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 — Jardim das Imbuías — São Paulo (SP) — CEP 04829-300

Tel. (11) 21418555 — E-mail: ocperson@ig.com.br

Fonte de fomento: nenhuma. Conflito de interesse: nenhum.

Entrada: 23 de setembro de 2019. Última modificação: 14 de outubro de 2019. Aceite: 14 de outubro de 2019.

paracelular passivo e uma minoria é absorvida por transporte ativo.² A quantidade de magnésio corporal total é em torno de 24 gramas, sendo que 60% está em tecido ósseo, 27% em tecido muscular e os outros 6% demais tecidos.³

O magnésio também desempenha papel protetor na orelha interna, reduzindo o impacto da ototoxicidade de algumas substâncias, principalmente da amicacina.⁴ Aqui a ação é antioxidante e em consonância com o glutatona, que é indispensável para a proteção contra os radicais livres.⁵ Segundo Joachims e colaboradores, os antioxidantes, como a vitamina E, são capazes de prevenir a ototoxicidade, reduzir a incidência de surdez após a meningite bacteriana e proteger contra a perda auditiva induzida pelo ruído e o zumbido.⁶

Quando da deficiência de magnésio, sua concentração reduz a membrana das células ciliadas, desencadeando aumento da permeabilidade celular. Por conseguinte, ocorre aumento intracelular de cálcio, e sódio, e diminuição de potássio, pela difusão do fluxo passivo. O decréscimo dos gradientes de eletrólitos induz maior atividade de transporte desses íons e, com ela, um aumento no *turnover* de energia. O aumento prolongado da concentração de cálcio intracelular pode levar ao esgotamento energético da célula e, por meio da ativação das enzimas dependentes de cálcio, gerar lesão celular, limitando a função das células cocleares, temporária ou permanentemente.⁷ A diminuição da concentração de magnésio extracelular predispõe a uma maior secreção de catecolaminas e prostaglandinas, levando à redução do fluxo sanguíneo devido à vasoconstrição na orelha interna e, com ela, maior risco de depleção energética nas células ciliadas.⁷

Investiga-se se suplementação de magnésio poderia auxiliar tanto na prevenção de perda auditiva, quanto na diminuição na progressão da perda auditiva em determinados casos. Existem dados na literatura de pacientes que, com uma dieta rica em magnésio, tiveram menor mudança de limiar auditivo quando em exposição ao ruído. Desse modo, a fração desse mineral no organismo pode ser um dos fatores que determinam as variações na sensibilidade à perda auditiva induzida pelo ruído e ao zumbido.⁷

Há relatos na literatura relativos ao uso do magnésio no tratamento das perdas auditivas, principalmente nas perdas induzidas por ruído, nas perdas de etiologia genética e também nas perdas auditivas súbitas de etiologia idiopática. Além disso, segundo os artigos, o magnésio é um adjunto relativamente seguro e conveniente para o tratamento com esteroides para reforçar a melhora da recuperação auditiva em pacientes com perda auditiva neurossensorial.^{8,9}

Alguns médicos têm utilizado o magnésio para prevenção e tratamento de perda auditiva sensorioneural. Entretanto, não há referências de evidências relativas ao tema. Essa lacuna na literatura nos motivou a realizar este estudo no intuito de

buscar as melhores evidências disponíveis na literatura, que relacionem o magnésio ao tratamento da perda auditiva.

OBJETIVOS

Avaliar as evidências de eficácia e segurança da suplementação de magnésio na prevenção e no tratamento da perda auditiva sensorioneural em humanos.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de sinopse de evidências. Procedeu-se à busca em quatro bases eletrônicas de dados, sendo: Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), MEDLINE via PubMed (www.pubmed.gov) e Portal da Biblioteca Virtual em Saúde BVS (LILACS – Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde) e IBECS – Índice Bibliográfico da Espanha em Ciências da Informação e EMBASE (1974-2019), além do megabusca-dor de evidências Trip Database (2019). Não houve limitação de data ou restrição geográfica para a pesquisa. A data da última pesquisa foi 12 de setembro de 2019.

O vocabulário oficial identificado foi extraído do DECS – Descritor em Ciências da Saúde (<http://decs.bvs.br/>) e no MeSH (Medical Subject Headings; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>) e os termos correspondentes para o Emtree, do EMBASE. Foram utilizados os descritores e termos: Hearing Loss [Mesh] OR (Loss, Hearing) OR Hypoacusis OR Hypoacuses OR (Hearing Impairment). A metodologia adotada para o desenvolvimento da estratégia de busca (**Quadro 1**) seguiu o Cochrane Handbook, bem como a padronização para estratégias de alta sensibilidade.¹⁰

Foram selecionados os estudos com o maior nível de evidência, sendo priorizadas as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e não randomizados e os ensaios clínicos (randomizados ou não), seguindo a parametrização da pirâmide de nível de evidência.

O método de síntese envolveu a combinação de estudos semelhantes em uma revisão narrativa. Os resultados de estudos individuais foram resumidos em tabela.

Os critérios de nivelamento das evidências foram adaptados do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence^{11,12} e apresentados na **Tabela 1**.

RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou, em setembro de 2019, um total de 75 artigos, sendo 30 na Cochrane, 13 no PubMed, 12 na EMBASE, 0 na IBECS e 20 no Trip Database. Após eliminação das citações duplicadas (n = 26), restaram 49 estudos únicos. Após leitura dos títulos e resumos destes

estudos, 45 foram excluídos por não preencherem os critérios de seleção e 4 foram selecionados para leitura na íntegra, após o que estes atenderam os critérios e foram incluídos na revisão (**Figura 1**).

Os estudos incluídos na revisão envolveram 2 ensaios clínicos randomizados com abordagem terapêutica, 1 ensaio clínico com escopo preventivo e 1 revisão sistemática. As características desses estudos são apresentadas na **Tabela 2**.^{7,9,13,14}

Quadro 1. Estratégia de busca (12/09/2019)

MEDLINE via PubMed	
#1 "Magnesium"[Mesh] OR Magnesium	
#2 "Hearing Loss"[Mesh] OR (Loss, Hearing) OR Hypoacusis OR Hypoacusces OR (Hearing Impairment)	
#3 #1 AND #2	
Cochrane Library	
#1 Magnesium	
#2 (Hearing Loss) OR (Loss, Hearing) OR Hypoacusis OR Hypoacusces OR (Hearing Impairment)	
#3 #1 AND #2	
EMBASE	
#5 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]lim)	
#4 #1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]lim OR [randomized controlled trial]lim)	
#3 #1 AND #2	
#2 'hearing impairment'/exp	
#1 Magnesium'/exp	
Portal Regional BVS	
#1 MH:Magnésio OR Magnesio OR Magnesium OR MH:D01.268.552.437\$ OR MH:D01.268.557.500\$ OR MH:D01.552.547.500\$ OR MH:SP4.011.097.063.919\$	
#2 MH: Perda Auditiva OR (Perda Auditiva) OR (Pérdida Auditiva) OR (Hearing Loss) OR (Deficiência Auditiva) OR Hipoacusia OR (Perda da Audição) OR (Perda da Capacidade Auditiva) OR MH:C09.218.458.341\$ OR MH:C10.597.751.418.341\$ OR MH:C23.888.592.763.393.341\$	
#3 #1 AND #2	
Trip Database	
https://www.tripdatabase.com/search?criteria=Magnesium+AND+%28Hearing+Loss%29	
Descritor Inglês:	Magnesium
Descritor Espanhol:	Magnesio
Descritor Português:	Magnésio
Categoria:	D01.268.552.437 D01.268.557.500 D01.552.547.500 SP4.011.097.063.919
Definição Português:	Elemento metálico que possui o símbolo atômico Mg, número atômico 12 e massa atômica 24,31. É importante para a atividade de muitas enzimas, especialmente aquelas que se ocupam com a FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA.
Nota de Indexação Português:	Mg-24; Mg-25, 26 = MAGNÉSIO (como primário) + ISÓTOPOS (como secundário); Mg-20, 21, 23, 27, 28 = MAGNÉSIO (como primário) + RADIOISÓTOPOS (como primário)
Precoord Português:	Magnésio/deficiência use Deficiência de Magnésio
(MH:Magnésio OR MAGNESIO OR MAGNESIUM OR MH:D01.268.552.437\$ OR MH:D01.268.557.500\$ OR MH:D01.552.547.500\$ OR MH:SP4.011.097.063.919\$) AND (MH: Perda Auditiva OR (Perda Auditiva) OR (Pérdida Auditiva) OR (Hearing Loss) OR (Deficiência Auditiva) OR Hipoacusia OR (Perda da Audição) OR (Perda da Capacidade Auditiva) OR MH:C09.218.458.341\$ OR MH:C10.597.751.418.341\$ OR MH:C23.888.592.763.393.341\$)	
Descritor Inglês:	Hearing Loss
Descritor Espanhol:	Pérdida Auditiva
Descritor Português:	Perda Auditiva
Sinônimos Português:	Deficiência Auditiva Hipoacusia Perda da Audição Perda da Capacidade Auditiva
Categoria:	C09.218.458.341 C10.597.751.418.341 C23.888.592.763.393.341
Definição Português:	Termo geral para perda completa ou parcial da habilidade de ouvir de uma ou ambas as orelhas.
Nota de Indexação Português:	GER ou não especificado; prefira específicos

Tabela 1. Critérios de níveis de evidência

Nível de evidência	Terapia/prevenção etiologia/risco
I	Revisão sistemática com homogeneidade de ensaios clínicos controlados randomizados
II	Ensaio clínico controlado com intervalo de confiança estreito (grande tamanho amostral)
III	Pelo menos um ensaio clínico
IV	Revisão sistemática com homogeneidade de estudos de coorte
V	Estudo de coorte ou um ensaio clínico randomizado de menor qualidade
VI	Estudos tipo "antes e depois" ou estudos ecológicos
VII	Revisão sistemática com homogeneidade de estudos de caso-controle
VIII	Estudo de caso-controle
IX	Relato de casos ou coorte prospectiva ou caso-controle de menor qualidade
X	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em fisiologia ou estudos básicos

Fonte: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (adaptada).

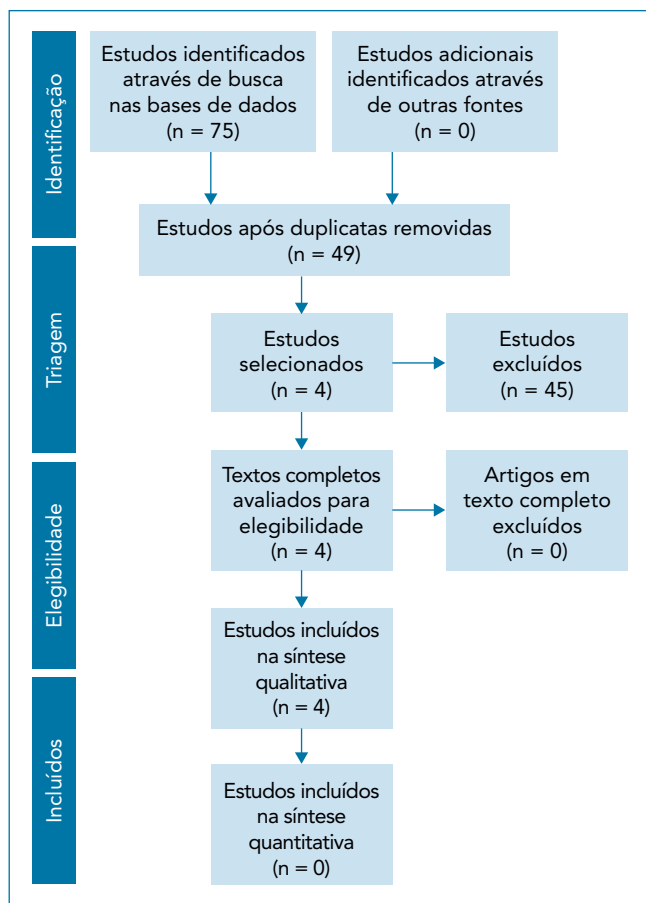


Figura 1. Fluxograma do processo de identificação dos estudos nos bancos de dados eletrônicos.

DISCUSSÃO

A prevalência de perda auditiva tem aumentando gradualmente, diante da maior expectativa de vida da população. Não obstante, inúmeros fatores da vida moderna contribuem para o agravamento da condição, como hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, estresse e maior exposição ao ruído.

Embora o construtivismo da ciência seja progressivo, nas últimas décadas, poucos ensaios clínicos foram realizados com o objetivo de avaliar a eficácia do magnésio para a perda auditiva, tanto no contexto terapêutico como preventivo.

A presente revisão buscou informações na literatura mundial, expondo as melhores informações disponíveis, sem rastro de viés geográfico ou de idioma, o que a torna única para o momento. Considerando o tratamento da perda auditiva com magnésio, há 2 ensaios clínicos randomizados de pequeno porte (nível III de evidência) e uma revisão sistemática (nível I de evidência). Entretanto, esta apresentou viés de busca, diante da limitação de idioma no processo de rastreamento dos artigos científicos. E, além disso, abrangeu a terapia combinada de magnésio e vitaminas A, C e E.¹⁴ Nesse contexto, não é possível discernir se a melhora ocorreu pelo magnésio, por uma ou outra vitamina, ou por efeito combinado dos componentes.

Foi incluído também um ensaio clínico que abordou o magnésio como possível agente otoprotetor na perda auditiva causada por trauma acústico. Vale ressaltar que esse foi o único estudo que estatisticamente favoreceu o magnésio. Os ensaios clínicos em âmbito terapêutico não mostraram evidência de que o magnésio tenha ação em melhorar a perda auditiva sensorineural idiopática já instalada.

Os estudos incluídos nesta revisão (n = 4) caracterizam baixa amostragem e um delineamento bastante heterogêneo da intervenção proposta, o que compromete inclusive a eventual intenção de processamento em metanálise. Além disso, os estudos focaram a perda auditiva sensorineural idiopática. Evidentemente, os achados atuais tornam empírico o tratamento da perda auditiva com magnésio, bem como seu uso com fins preventivos, e os médicos devem atentar para essa informação, recomendando-se cautela na abordagem clínica.

Não foram evidenciados efeitos adversos graves devidos ao uso do magnésio nos estudos, embora efeitos leves, sobretudo hipotensão, tenham ocorrido em alguns pacientes.

Considerando o interesse da sociedade em estabelecer estratégias que reduzam o impacto da perda auditiva na população, evidentemente deve-se estimular a realização de novos estudos para elucidação da questão.

Este estudo expõe a necessidade de incentivo aos pesquisadores quanto à necessidade de novos estudos clínicos randomizados. Diante da remota possibilidade de a indústria

Tabela 2. Estudos clínicos randomizados (ECR) e revisão sistemática incluídos na revisão

Autor	País/ano	Desenho/escopo	Objetivo/ocorrência/intervenção	Resultados/eventos/conclusão
Attias e cols. ⁷	Israel/1994	ECR sobre prevenção	Objetivo: Avaliar a eficácia de magnésio na prevenção de perda auditiva induzida por ruído Grupos: grupo tratado versus grupo controle. Tanto o tratado quanto o controle eram compostos de 300 recrutas jovens em treinamento militar com exposições repetidas a altos níveis de ruídos de impulso durante o uso de tampões para os ouvidos. Intervenção: o grupo tratado recebeu diariamente uma bebida adicional contendo 6,7 mmol (167 mg) de aspartato de magnésio; o grupo controle recebeu Na-aspartato. Duração do tratamento: 60 dias	Eventos adversos: não ocorreram Resultados: a perda auditiva foi mais intensa no grupo controle, sobretudo quando a perda auditiva foi bilateral. A presença de magnésio nas hemácias foi negativamente correlacionada à ocorrência de perda auditiva ($P < 0,001$) Conclusão: O magnésio pode reduzir preventivamente o impacto da perda auditiva Nível de evidência: III
Gordin e cols. ⁹	Israel/2002	ECR sobre tratamento	Objetivo: Avaliar a eficácia do magnésio no tratamento de perda auditiva, tontura e zumbido Grupos: grupo tratado versus grupo controle Intervenções: o grupo tratado recebeu 4 mg sulfato de magnésio e inalação de dióxido de carbono 5%. O grupo controle recebeu inalação de dióxido de carbono 5%. Incluídos: 278 Analísados: 133 Duração do tratamento: 1 semana	Eventos adversos: leves (10 pacientes, hipotensão arterial) Análises: avaliação audiométrica por limiar de tonalidade pura para condução aérea e óssea, média de tons puros (PTA/250-8000 Hz), limiar de recepção de fala e discriminação de fala Analísados: grupo tratado ($n = 73$)/ grupo controle ($n = 60$) Resultados: melhora da perda auditiva no grupo tratado com magnésio (48%) e 31,6% no grupo controle. 83 pacientes (62%) relataram zumbido, sendo que 47 (64%) melhoraram no grupo tratado e 36 (46%) no controle Intervalo de confiança de 95% = 1,11 (0,96-1,29) Nível de evidência: III
Nageris e cols. ¹²	Israel/2004	ECR sobre tratamento	Objetivo: Avaliar a eficácia do magnésio no tratamento de perda auditiva Grupos: grupo tratado versus grupo controle. O grupo tratado recebeu 167 mg de aspartato de magnésio, e o controle, aspartato de sódio Incluídos: 28 Analísados: 28 Duração do tratamento: 48 horas	Eventos adversos: não ocorreram Análises: avaliação audiométrica por limiar de tonalidade pura para condução aérea e óssea Analísados: grupo tratado ($n = 14$)/ grupo controle ($n = 14$) Resultados: melhora da perda auditiva no grupo tratado com magnésio (11 de 14 pacientes) e no grupo controle (7 de 14 pacientes) Intervalo de confiança de 95% = 1,17 (0,87-2,14) Nível de evidência: III
Ahmadinejad e cols. ¹³	Irã/2018	Revisão sistemática sobre tratamento	Objetivo: Avaliar a efetividade do uso de antioxidantes em reduzir o dano às células da cóclea na perda auditiva induzida por ruído Foram incluídos somente artigos em idioma inglês e publicados no período de 1993 a 2013	Resultados: total de 1.003 artigos encontrados na estratégia de busca em bases de dados. Seis incluídos na revisão sistemática Foram incluídos artigos cujo tratamento envolveu o uso de vitamina A, vitamina C, vitamina E e magnésio (combinados) Conclusão: Houve efetividade dos antioxidantes em reduzir o dano às células da cóclea. A metanálise mostrou favorecimento ao grupo tratado ($P < 0,001$) Nível de evidência: I

farmacêutica patrocinar esses estudos, os ambulatórios especializados, sobretudo aqueles vinculados às escolas médicas, tornam-se potenciais gatilhos desses estudos clínicos randomizados por centralizarem pacientes acometidos por perda auditiva em bom número e em diferentes faixas etárias, além da possibilidade de estabelecer subgrupos de investigação com maior homogeneidade quanto aos fatores etiológicos envolvidos, idade e padrão audiológico semelhante. Enfatiza-se que o plano amostral deve prever a realização de investigação por subgrupos, evitando a realização de estudos com pacientes em um grupo único para posterior análise de subgrupos, o que pode a princípio aumentar o risco de erro amostral. Para realização desses estudos

poder-se-ia, em tese, recorrer ao auxílio de instituições governamentais de fomento.

CONCLUSÃO

Não há evidência científica da efetividade do magnésio no tratamento e na prevenção da perda auditiva sensorineural em humanos. A literatura, em nível bastante limitado de evidência, não demonstra efeitos adversos graves ao uso do magnésio, mas sua prescrição é empírica, ressaltando-se aos médicos a necessidade de cautela. O estudo expõe a necessidade de realização de novos ensaios clínicos de qualidade para elucidação da questão.

REFERÊNCIAS

1. Silva SMCS, Mura JDP. Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia. 2016. 3ª ed. São Paulo: Editora Payá. ISBN: 978-85-5795-000-9.
2. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015;7(9):8199-226. PMID: 26404370; doi: 10.3390/nu7095388.
3. Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de Nutrientes. 5ª ed. Barueri: Manole; 2016. ISBN: 978-8520441367.
4. Bulut E, Yağiz R, Taş A, et al. Amikasin ototoksitesinde magnezyumun koruyucu etkisinin kobaylarda elektrofizyolojik testlerle değerlendirilmesi [Evaluation of the protective effect of magnesium on amikacin ototoxicity by electrophysiologic tests in guinea pigs]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2005;15(3-4):70-7. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/7430094_Evaluation_of_the_protective_effect_of_magnesium_on_amikacin_ototoxicity_by_electrophysiologic_tests_in_guinea_pigs. Acessado em 2019 (24 set).
5. Oliveira JAA, Canedo DM, Rossato M. Otoproteção das células ciliadas auditivas contra a ototoxicidade da amicacina. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2002;68(1):7-13. doi: 10.1590/S0034-72992002000100002.
6. Joachims HZ, Segal J, Golz A, Netzer A, Goldenberg D. Antioxidants in treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otol Neurotol*. 2003;24(4):572-5. PMID: 12851547.
7. Attias J, Weisz G, Almog S, et al. Oral magnesium intake reduces permanent hearing loss induced by noise exposure. *Am J Otolaryngol*. 1994;15(1):26-32. PMID: 8135325; doi: 10.1016/0196-0709(94)90036-1.
8. Green KL, Swiderski DL, Prieskorn DM, et al. ACEMg diet supplement modifies progression of hereditary deafness. *Sci Rep*. 2016;6:22690. PMID: 26965868; doi: 10.1038/srep22690.
9. Gordin A, Goldenberg D, Golz A, Netzer A, Joachims HZ. Magnesium: a new therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2002;23(4):447-51. PMID: 12170143.
10. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0* [Internet]. Oxford: The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>. Acessado em 2019 (10 nov).
11. OCEBM [Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.] Levels of Evidence. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. Acessado em 2019 (10 nov).
12. Howick J, Chalmers I (James Lind Library), Glasziou P, et al. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence. Disponível em: <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>. Acessado em 2019 (10 nov).
13. Nageris BI, Ulanovski D, Attias J. Magnesium treatment for sudden hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004;113(8):672-5. PMID: 15330150; doi: 10.1177/000348940411300814.
14. Ahmadijad P, Monazzam MR. Possible effects of antioxidants on control of noise induced hearing loss: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*. 2018;11:S700-18. Disponível em: <https://www.atmph-specialissues.org/cms/images/vol%2011.pdf>. Acessado em 2019 (10 nov).