

ARTIGO DE REVISÃO

# TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA OTOSCLEROSE: ESTADO DA ARTE PHARMACOLOGICAL THERAPEUTICS OF OTOSCLEROSIS: STATE OF THE ART.

Martins Freire F\*, Adónis C\*\*, Leandro JP\*\*\*, Gabão Veiga V\*\*\*\*

## SUMÁRIO

Os autores apresentam uma revisão sobre o estado da arte da terapêutica farmacológica da otosclerose, baseado numa pesquisa bibliográfica baseada essencialmente em artigos catalogados na Medline, uma das maiores bases de dados de artigos científicos de Medicina.

O surgimento relativamente recente de certos fármacos promissores, como é o caso dos bifosfonatos, que do ponto de vista teórico apresentam potencial para uma aplicação clínica a este nível, motivou esta pesquisa. Concluímos que a única terapêutica passível de ser utilizada actualmente com fundamento científico é o fluoreto de sódio, embora continue a não ser universalmente aceite. O uso dos bifosfonatos carece de maior comprovação científica, e a possibilidade de efeitos nefastos e contraproducentes é uma realidade presente, que tem de ser tomada em consideração nos estudos futuros.

## PALAVRAS CHAVE:

Otosclerose; Fluoreto de Sódio; Bifosfonatos.

## ABSTRACT:

The present pharmacologic therapeutics of otosclerosis is the subject of this article review, based on a Medline search. The relatively recent and promising group of bisphosphonates, showing a theoretical potential for clinical use in this particular disease motivated the performing of this bibliographical search.

The authors conclude that the only sufficiently proved compound for use in otosclerosis still is sodium fluoride, though not universally accepted. The clinical use of bisphosphonates, at this time, cannot be recommended, lacking further clinical trials, keeping in mind the anecdotal but nevertheless alarming reports of worsening of the clinical condition in a few patients.

## KEY-WORDS:

Otosclerosis; Sodium Fluoride; Bisphosphonates.

## INTRODUÇÃO

À luz dos conhecimentos actuais, a Otosclerose é uma doença do metabolismo ósseo localizada à cápsula ótica, cuja fisiopatologia não está ainda perfeitamente esclarecida. Certos autores sugerem que resultaria de um processo de auto-imunidade contra o colagénio tipo II presente nos remanescentes cartilaginosos embrionários persistentes após o processo de ossificação endocranal do ouvido interno<sup>1</sup>. Estudos recentes, nomeadamente pela técnica da PCR ("Polymerase Chain Reaction") têm confirmado a existência de RNA do vírus do sarampo nos

focos otoscleróticos, sugerindo que este agente infeccioso possa desempenhar um papel como co-factor na patogénese desta doença, não sendo ainda contudo claro por que mecanismos<sup>2,3</sup>. Outros factores, de ordem genética e endócrina, são clinicamente evidentes e estão certamente também envolvidos na etiopatogenia da otosclerose - embora continue por esclarecer em concreto de que forma - acentuando o carácter multifactorial desta patologia.

Independentemente da etiologia própria dita, é clássico, embora um pouco redutor, descrever-se a otosclerose como uma doença com duas fases histológicas distintas:

\* Interno do 5º ano do Int. Comp. de ORL do Serviço de ORL do Hospital Fernando Fonseca  
\*\* Interna do 4º ano do Int. Comp. de ORL do Serviço de ORL do Hospital Fernando Fonseca  
\*\*\* Assistente Hospitalar de ORL do Serviço de ORL do Hospital Fernando Fonseca  
\*\*\*\* Director do Serviço de ORL do Hospital Fernando Fonseca

uma primeira fase, chamada **fase lítica ou oto-espongiótica**, em que se verifica uma intensa actividade osteoclástica de reabsorção óssea, sendo substituído o osso encondral da cápsula ótica por focos de osso esponjoso hipervascularizado (sinal de Schwartz)<sup>4</sup>. É nesta fase que se verifica um aumento das concentrações de enzimas proteolíticas a nível local e na périlinfá<sup>5</sup>, resultado da acção dos osteoclastos, como é o caso da tripsina, assim como da collagenase, A-quimotripsina, fosfatase ácida, catepsina B, ribonuclease e outras, potencialmente nefastas para o ligamento espiral e para a *stria vascularis* (originando a sua atrofia e hialinização), bem como (eventualmente) para as próprias células ciliadas.

A esta fase segue-se uma outra de remodelação óssea, em que os osteoblastos depositam um osso mais denso e mineralizado, de aspecto lamelar, sendo por isso chamada, por alguns, **fase otosclerótica propriamente dita**. Se este processo se desenvolver, como é aliás frequente, ao nível da *fissula ante fenestram*, a consequência é a anquilose da platina do estribo à janela oval originando o quadro característico de surdez de condução com abolição do reflexo estapédico. Convém no entanto lembrar que a otosclerose clínica, cuja incidência se estima entre 0,1 a 2% na raça branca, é cerca de 10 vezes menos frequente que a otosclerose histológica<sup>6</sup>.

Sendo a surdez de condução a manifestação clínica mais frequente e notória da otosclerose, a sua terapêutica tem incidido de uma forma pragmática e eficaz na microcirurgia otológica, que mercê de um conjunto de variantes cirúrgicas tem por objectivo ultrapassar a anquilose da platina e restabelecer a função de condução do som pelo ouvido médio, o que é conseguido em mais de 90% dos casos, com riscos diminutos (mas não desprezíveis).

Contudo, as manifestações clínicas da otosclerose não se cingem, como é sabido, a uma surdez de condução, podendo surgir com frequência formas de hipoacúsia de tipo misto ou

mesmo, embora seja muito mais raro, puramente sensorio-neurais de evolução progressiva - "otosclerose coclear"- cujo diagnóstico, aliás, não é fácil; este último é sugerido por uma história familiar de otosclerose, um início de surdez entre a segunda e a quinta décadas de vida, um agravamento coincidindo com a gravidez, um sinal de schwartz ou um atingimento sensorio-neural bilateral com associada anquilose estapédica unilateral<sup>7,8</sup>.

Há igualmente a considerar a presença frequente de acufenos e, bem mais raramente, o atingimento vestibular com queixas vertiginosas<sup>9</sup>.

Estas manifestações motivam a manutenção de algum interesse pela terapêutica farmacológica da otosclerose, apesar de os seus resultados serem algo polémicos e pouco consensuais. O advento de novos agentes terapêuticos com bons resultados em patologias histologicamente próximas da otosclerose, como é o caso do uso dos bifosfonatos na doença de Paget e na osteoporose, relança quanto a nós, o interesse por este tema, o que motivou por parte dos autores a pesquisa do estado da arte a este respeito.

## TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA PARA A OTOSCLEROSE

### 1. O Fluoreto de sódio

Foram Shambaugh e Scott quem primeiro sugeriu a utilização de fluoreto de sódio (NaF) na otosclerose, acompanhando o conhecimento científico da época que sugeria a utilização do NaF para o tratamento da osteoporose<sup>10,11</sup>. Com efeito o NaF tem uma boa absorção intestinal, e tem um efeito estimulador e mitogénico nos osteoblastos, induzindo a sua multiplicação e a consequente deposição de cristais de fluoroapatite, que são mais resistentes à reabsorção osteoclástica que a hidroxiapatite (principal componente mineral do osso)<sup>12</sup>. Para além destas propriedades, o NaF tem igual

mente um efeito directo de inibição enzimática, nomeadamente em relação a várias enzimas proteolíticas, do que resultaria um efeito protector da cóclea nestes doentes, como advogam os Causse, Shambaugh e Bretlau<sup>5,13</sup>.

Este último, assim como Fisch, realizaram estudos prospectivos duplamente cegos e controlados com placebo<sup>14,15</sup>, que demonstraram, embora em populações relativamente pequenas, uma eficácia estatisticamente significativa na diminuição da progressão da surdez neurosensorial de causa otosclerótica nos grupos tratados com NaF.

Ainda segundo estudos realizados por Linthicum, House e Althaus, o NaF tem um efeito promotor da maturação e estabilização do foco oto-espongioso, freando a progressão da doença. Segundo estes autores, a eficácia do NaF é mais notória em doentes com surdez neurosensorial rapidamente evolutiva (presumivelmente os que apresentam focos de otospongiose mais activos)<sup>16</sup>.

Também no House Ear Institute teve lugar um estudo retrospectivo baseado em doentes operados por otosclerose, tendo-se concluído que em doentes com surdez puramente de condução o follow-up pós-operatório pode ser muito mais espaçado do que em doentes com surdez de tipo misto, para os quais advogam controlos audiométricos anuais e tratamento com NaF no caso de surdez neuro-sensorial progressiva<sup>17</sup>.

Outra evidência da influência do fluor nesta patologia provem de um estudo prospectivo finlandês, que concluiu que os níveis de fluor da água potável, ao cabo de cerca de 10 anos de follow-up, determinam diferenças significativas a nível audiométrico (tanto na condução óssea como aérea a 1, 2 e 4Khz) em doentes com otosclerose não operados<sup>18</sup>.

No que diz respeito à disfunção vestibular associada à otosclerose, os estudos indicam igualmente para um efeito benéfico do NaF, com controlo significativo da sintomatologia<sup>19,20</sup>. Subsiste, no entanto, alguma controversia quanto às dosagens preconizadas, que variam segundo os autores entre 2 e 60 mg/dia.

Para além disso, o NaF parece ter uma janela terapêutica reduzida, com níveis tóxicos muito próximos dos terapêuticos, tal como foi demonstrado em relação à osteoporose<sup>21,22</sup> em que a utilização do NaF continua a não ser consensual, parecendo indicada apenas para os casos restritos em que se verifica osteoporose axial mas com boa densidade óssea cortical periférica. Isto porque se chegou à conclusão que, no caso da osteoporose, um terço dos doentes não responde ao tratamento, ou seja, não apresenta aumento da densidade óssea, e por outro lado, o osso cortical parece responder pouco, ao contrário do osso trabecular do esqueleto axial.

Para além disso, a incidência de fracturas pareceu aumentar com doses elevadas de NaF. Já no caso da otosclerose, o próprio JB Causse sugere que para doses superiores a 50 mg/dia existe o risco de reconstrução com osso pseudo-haversiano e obliteração da cóclea<sup>23</sup>.

Quanto aos efeitos colaterais da terapêutica com NaF, os mais frequentes são a intolerância gastro-intestinal e a síndrome das extremidades inferiores dolorosas.

Apesar destes argumentos, a literatura recente continua a manter a indicação para o tratamento com NaF, essencialmente nos casos de otosclerose com componente coclear progressivo em que a evolução da doença parece ser efectivamente frenada<sup>16,17,24</sup>, sendo sugerido que os doentes que poderão responder mais favoravelmente são aqueles que apresentam sinais de maior actividade da doença, com taxas de progressão de surdez sensorio-neural mais rápidas (>5 dB HL / ano)<sup>25</sup>.

Os tratamentos prolongados não parecem ser superiores em resultados aos tratamentos curtos de 1 a 2 anos<sup>26</sup>, e a dosagem mais consensual rondará os 40mg/dia de NaF.

## 2. Os Bifosfonatos

Os bifosfonatos constituem um grupo terapêutico relativamente recente, cuja estrutura

molecular está próxima do pirofosfato (um inibidor da precipitação dos cristais de hidroxapatite nos tecidos). Estes compostos apresentam a capacidade de diminuir eficazmente a remodelação óssea (ou "turnover") através da inibição da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Na base deste efeito sabe-se hoje que está a inibição da enzima sintase do farnesil difosfato, uma enzima da via da biosíntese do colesterol, impedindo desta maneira a síntese de uma proteína reguladora, o que leva à inactivação do osteoclasto<sup>27</sup>. Atendendo à estreita relação fisiológica existente a nível celular entre osteoclastos e osteoblastos, condicionando um emparelhamento entre os processos de reabsorção óssea e deposição de nova matriz<sup>28</sup>, verifica-se que, a prazo, a acção dos bifosfonatos diminui significativamente o processo reabsortivo, mas de igual forma, acaba por não resultar num processo anabólico importante de massa óssea. Em doenças do esqueleto com "turnover" aumentado, a deposição rápida de nova matriz resulta pelo contrário, num osso mais volumoso, mas ultra-estruturalmente menos organizado, mais frágil e menos mineralizado.

Os bifosfonatos têm uma absorção intestinal difícil (cerca de 10% do total ingerido), e uma semi-vida plasmática reduzida, porque são rapidamente incorporados no esqueleto, adsorvendo-se fortemente aos cristais de hidroxapatite. A sua semi-vida no osso é pelo contrário extremamente longa, pelo que alguns bifosfonatos podem permanecer no esqueleto para o resto da vida do doente. A maior parte dos bifosfonatos não são metabolizados, sendo excretados inalterados na urina<sup>29</sup>.

O primeiro bifosfonato a ser aprovado e a ser utilizado clinicamente nos EUA foi o etidronato, e é também o que apresenta maior efeito inibidor da mineralização deste grupo.

A experiência clínica subsequente mostrou que a inibição da mineralização constituía uma desvantagem, podendo originar a longo prazo o surgimento de osteomalacia. Os bifosfonatos de segunda e terceira geração, para além de

muito mais potentes na inibição da reabsorção óssea, possuem um efeito inibidor da mineralização óssea muito mais reduzido<sup>12</sup>. Com efeito, os bifosfonatos mais recentes, como o pamidronato (uso endovenoso), o alendronato (uso entérico) ou o risendronato são muito mais potentes que o etidronato, mas a sua autorização para utilização clínica pela FDA data apenas da segunda metade da década de 90, pelo que os primeiros resultados dos estudos clínicos são muito recentes, embora augurem um futuro promissor para esta família farmacológica.

De facto, o uso terapêutico dos bifosfonatos tem vindo a ser cada vez mais abrangente, sendo utilizados na prevenção tanto da osteoporose pós-menopausica como da osteoporose induzida pelos glucocorticoides, mas igualmente em oncologia, constituindo o tratamento de primeira escolha na hipercalemia associada a neoplasias<sup>29</sup> e havendo indicação de que possam ter um efeito preventivo no surgimento de metastases ósseas, bem como da morbidade que lhes está associada<sup>30</sup>, no caso das neoplasias da mama, da próstata e no mieloma múltiplo. Os bifosfonatos têm igualmente uma utilização comprovadamente eficaz em doenças do metabolismo ósseo em que exista um aumento da remodelação óssea, como é o caso da doença de Paget (*osteitis deformans*), para a qual constituem hoje em dia a terapêutica incontestada de primeira linha<sup>31,32</sup> conseguindo remissões prolongadas e índices de "turnover" ósseo dentro da normalidade<sup>33</sup>.

Apesar de constituírem duas entidades clínicas bem definidas e distintas, a doença de Paget partilha com a otosclerose várias semelhanças<sup>34</sup> razão que levou alguns investigadores a testar os bifosfonatos na otosclerose, e que motivou igualmente a revisão bibliográfica presente.

Com efeito, a doença de Paget constitui uma doença do metabolismo ósseo de causa ainda por esclarecer e provavelmente multifactorial, mas em que estudos recentes de imunofluorescência indirecta, imunoperoxidase e PCR demons-

tram vestígios de infecção pelo vírus do sarampo, bem como de outros paramixovírus (vírus sincicial respiratório, vírus do "distemper" canino) indicando que possam ter um papel na gênese ou no desenvolvimento desta patologia. Do ponto de vista histológico verifica-se a existência simultânea de zonas de reabsorção óssea acelerada, hipervascularizadas, com zonas de deposição de matrix óssea algo anárquica, conferindo um aspecto marmoreado ao osso na observação com o microscópio óptico. A sua prevalência é difícil de avaliar, visto que muitas vezes é assintomática e se trata de um achado radiológico (visualizando-se um osso espessado e grosseiro, sem diferenciação cortico-medular). A apresentação clínica é função da extensão da doença e dos ossos envolvidos, com um desenvolvimento insidioso e progressivo, sendo por ordem de frequência mais comum o atingimento da pélvis, seguida dos fêmures, ossos do crânio, tíbias etc... As queixas são variáveis, sendo frequentes as dores faciais, das extremidades, podendo surgir fracturas patológicas, insuficiência cardíaca de alto débito por "shunts" arterio-venosos presentes nos ossos hipervascularizados das fases precoces, ou envolvimento neurológico periférico e central por compressão<sup>35</sup>. Cerca de um terço dos doentes com doença de Paget sofrem de hipoacúsia<sup>34</sup>, predominantemente de tipo neuro-sensorial (80% com atingimento coclear, sendo menos frequente a origem retro-coclear, por estrangulamento do VIII par no canal auditivo interno<sup>36</sup>); a hipoacúsia de condução é mais rara nestes doentes, descrevendo-se contudo a possibilidade de anquilose ossicular ou de fixação estapédica (a doença de Paget faz parte do diagnóstico diferencial da otosclerose).

No que diz respeito às manifestações otológicas da doença de Paget, Lando e col. descreviam em 1988 dois casos de doentes com doença de Paget que viram a sua perda auditiva estabilizada após um tratamento com etidronato e calcitonina<sup>37</sup>.

A forte capacidade frenadora da reabsorção óssea dos bifosfonatos, aliada à sua eficácia no controle da doença de Paget, que por sua vez apresenta semelhanças a vários níveis com a otosclerose, torna tentadora a aplicação destes fármacos no tratamento médico da otosclerose.

Inspirados nas conclusões de Lando, Kennedy e col. realizaram um estudo piloto publicado em 1993. Tratava-se de um estudo prospectivo com a duração de dois anos, duplamente cego, em que o objectivo era avaliar o efeito do etidronato no tratamento da surdez progressiva em vinte e seis doentes com otosclerose<sup>34</sup>. O seguimento consistia em avaliações otológicas e audiométricas periódicas. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas, embora houvesse, segundo os autores, uma tendência para a estabilização ou mesmo para a melhoria dos limiares auditivos, tanto na condução óssea como na aérea, em algumas frequências. Não se registaram efeitos secundários significativos neste estudo.

Posteriormente foi publicado um estudo preliminar envolvendo 545 doentes supostamente com otosclerose (cujo diagnóstico era baseado em critérios imagiológicos), tendo-se concluído que os sintomas otoneurológicos da otosclerose (acufenos, vertigens, surdez sensorioneural e mesmo, segundo os autores, síndrome de Menière) pareciam significativamente diminuídos após a terapêutica com etidronato<sup>38</sup>.

Ambos os autores concluíam da necessidade de estudos prospectivos mais prolongados envolvendo maior número de doentes bem como outros bifosfonatos.

O optimismo que esta nova perspectiva terapêutica originava foi contudo ensombrado, principalmente por dois relatos preocupantes: o mais antigo, da autoria de Boumans e col., de Roterdão, referia que iniciaram o uso de pamidronato em duas doentes com otosclerose com componente sensorioneural progressivo<sup>39</sup> (com antecedentes de intervenção cirúrgica unilateral cada uma), baseando-se na eficácia demonstrada deste fármaco no tratamento da

doença de Paget. Ambas as doentes haviam sido previamente tratadas com NaF, mas sem resultado. Durante o primeiro ano de tratamento com pamidronato endovenoso, não houve alterações significativas; contudo, no segundo ano verificou-se um agravamento rápido, inesperado e bilateral em poucas semanas, atingindo níveis pré-cofóticos em ambas as doentes.

O segundo relato, originário da Turquia, testemunhava os casos de duas doentes com antecedentes de otosclerose (cada uma com uma cirurgia otológica prévia nos antecedentes) que foram tratadas para a osteoporose com etidronato oral cíclico, cálcio e vitamina D<sup>40</sup>. As duas doentes apresentaram um agravamento importante da sua surdez, com perdas sensorineurais bilaterais graves, após o segundo ciclo de etidronato.

Com efeito, esta evolução rapidamente progressiva não é habitual na otosclerose, e a coincidência temporal com a terapêutica com bifosfonatos nestes relatos é evidente.

Convém referir que na literatura mundial, de acordo com a nossa pesquisa, não se encontram estudos recentes que incidam sobre os bifosfonatos e a terapêutica farmacológica da otosclerose.

## DISCUSSÃO

O tratamento coadjuvante da otosclerose com NaF, apesar de não ser universalmente consensual, tem os seus fervorosos adeptos, nomeadamente na escola francesa, que apresenta uma experiência clínica de cerca de quarenta anos<sup>41</sup>. Parece-nos justificado o seu uso, principalmente nos casos de otosclerose com componente sensorineural progressiva, e em fases iniciais da doença, em que supostamente a actividade osteoclástica será maior. As dosagens não estão ainda claramente definidas na literatura, embora nos pareça que 30 a 40 mg/dia seja uma dosagem clinicamente eficaz e segura. Os efeitos indesejáveis são essencialmente intolerância gástrica, em-

bora se descrevam também dores do aparelho musculoesquelético, dermatite e fluorose, no caso de intoxicação.

No caso dos bifosfonatos como terapêutica farmacológica para a otosclerose, e com base na bibliografia consultada, verificamos que por um lado os estudos realizados são claramente insuficientes para se retirar uma conclusão definitiva, quer pelo seu escasso número, como pelas amostragens reduzidas, como ainda pelos bifosfonatos estudados (o etidronato foi o primeiro a ser aprovado, mas hoje em dia foi claramente preterido em favor dos bifosfontos mais recentes, que são simultaneamente mais potentes e com menor efeito anti-mineralização). Existem variáveis que não foram controladas, como as terapêuticas anteriores, os níveis de fluor da água ingerida pelos doentes estudados, a própria via de administração e a posologia dos bifosfonatos. Nalguns estudos, os critérios de diagnóstico da otosclerose e a sua caracterização clínica merecem-nos algumas reservas.

Por seu turno, os relatos dramáticos de doentes otoscleróticos, medicados com bifosfonatos, que sofreram agravamentos súbitos e pronunciados dos seus défices auditivos, de forma nada usual na evolução natural da otosclerose, apesar de serem anedóticos pelo seu número, tornam éticamente difícil a realização de novos ensaios clínicos, tal como o demonstra a escassez de publicações recentes sobre o tema. Seria deveras importante o desenvolvimento de um modelo animal de otosclerose para se chegar a conclusões mais fidedignas. Talvez com o advento de novos estudos electrofisiológicos objetivos e mais precisos, como são os potenciais evocados auditivos estacionários, se possam fazer progressos na experimentação animal.

## CONCLUSÃO

A terapêutica da otosclerose assenta hoje em dia essencialmente em soluções cirúrgicas,

que sofreram um espantoso desenvolvimento na segunda metade do século XX, e que, de forma pragmática, devolvem ao doente uma parte significativa da acuidade auditiva perdida.

No entanto, e à medida que a Ciência vai desvendando novos trilhos para o conhecimento da etiopatogenia da otosclerose, a possibilidade de uma terapêutica farmacológica, por enquanto parente pobre do tratamento destes doentes, poderá vir a assumir no futuro outro destaque.

No momento presente, apenas a terapêutica com NaF parece estar suficientemente fun-

damentada para ser utilizada, sobretudo em doentes com otosclerose com componente neurossensorial progressivo.

A ideia tentadora da utilização dos bifosfonatos nestes doentes, apesar de, do ponto de vista teórico, ser apelativa, carece de comprovação clínica e os relatos preocupantes, embora pontuais, de agravamento súbito do estado auditivo de alguns doentes fazem com que a sua aplicação na otosclerose não possa ser encorajada, à luz dos conhecimentos actuais.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Yoo TJ. Etiopathogenesis of otosclerosis: a hypothesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984 ; 93 : 28-33.
- 2 McKenna MJ, Mills BG. Immunohistochemical evidence of measles virus antigens in active otosclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 101: 415-21.
- 3 Niedermeyer H, Arnold W, Neubert WJ, Hofler H. Evidence of measles virus RNA in otosclerotic tissue. *ORL* 1994; 56: 130-32.
- 4 Erminy M, Bonfils P, Trotoux J. Otospongiose. *Oto-rhino-laryngologie*, 20-195-A-10, 1996.
- 5 Causse JR, Uriel J, Berges J, Shambaugh GE, Bretlau P. The enzymatic mechanism of the otospongiotic disease and NaF action on the enzymatic balance. *Am J Otol* 1982. 3: 297-314.
- 6 Hueb MM, Goycoolea MV. Otosclerosis. The University of Minnesota Temporal Bone Collection, *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991. 105: 396-405.
- 7 Sellari-Franceschini S, Ravecca F, De Vito A, Berrettini S. Progressive sensorineural hearing-loss in cochlear otosclerosis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1998 Aug. 18 (4 suppl 59): 59-65.
- 8 Schuknecht HF. Cochlear otosclerosis. A continuing fantasy. *Arch Otorhinolaryngol* 1979; 222(2): 79-84.
- 9 Freeman J. Otosclerosis and vestibular dysfunction. *Laryngoscope* 1980 Sep; 90(9):1481-7.
- 10 Shambaugh GE, Scott A. Sodium fluoride for arrest of otosclerosis. *Arch Otolaryngol* 1964. 80:263
- 11 Shambaugh GE, Petrovic A. Effects of sodium fluoride on bone. Application to otosclerosis and other decalcifying bone diseases. *JAMA* 1968 Jun 10; 204(11): 969-73.
- 12 Marcus R. Agents affecting calcification and bone turnover. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics - 9th ed.*/Joel G. Hardman, Alfred Goodman Gilman, Lee E. Limbird. McGraw Hill eds 1995.
- 13 Causse JR, Uriel J, Berges J, Shambaugh GE, Bretlau P. The enzymatic mechanism of the otospongiotic disease and NaF action on the enzymatic balance. *Am J Otol* 1982; 3: 297-314.
- 14 Bretlau P, Salomon G, Johnsen NJ. Otospongiosis and sodium fluoride. A clinical double-blind, placebo controlled study on sodium fluoride treatment in otospongiosis. *Am J Otol* 1989 Jan; 10(1): 20-2.
- 15 Shambaugh GE Jr. How and when to prescribe sodium fluoride. *Am J Otol*

- 1989 Mar; 10(2): 146-7.
- 16 Parahy C, Linthicum FH Jr. Otosclerosis: relationship of spiral ligament hyalinization to sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1983 Jun;93:717-20.
  - 17 Ramsay HA, Linthicum FH Jr. Mixed hearing loss in otosclerosis: indication for long-term follow-up. *Am J Otol* 1994 Jul; 15(4):536-9.
  - 18 Vartiainen E, Karjalainen S, Nuutinen J, Suntioinen S, Pellinen P. Effect of drinking water fluoridation on hearing of patients with otosclerosis in a low fluoride area: a follow-up study. *Am J Otol* 1994 Jul; 15(4): 545-8.
  - 19 Freeman J. Otosclerosis and vestibular dysfunction. *Laryngoscope* 1980 Sep; 90(9):1481-7.
  - 20 Sismanis A, Hughes GB, Abedi E. Coexisting otosclerosis and Meniere's disease: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Laryngoscope* 1986 Jan;96(1): 9-13.
  - 21 Riggs BL, Hodgson S, O'Fallon WM, Chao EYS, Wahner HW, Muhs JM, Cedel SL, Melton LJ III. Effect of sodium fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322:802-809.
  - 22 Dequeker J, Declercq. Fluorine in the treatment of osteoporosis. An overview of thirty years of clinical research. *Schweiz Med Wochenschr* 1993 Nov 27;123(47): 2228-34.
  - 23 Causse JB. L'otospongiose reste-t-elle une contre-indication aux estrogènes? *Reprod Hum Hormon* 1995; 3(1):223-8.
  - 24 Szekanecz Z, Szekanecz E, Morvai K, Szegedi G, Sziklai I. [Current aspects of the pathogenesis and clinical characteristics of otosclerosis: possibilities of drug therapy]. *Orv Hetil*. 1999 Oct 31; 140(44): 2435-40.
  - 25 Forquer BD, Linthicum FH, Bennett C. Sodium Fluoride: effectiveness of treatment for cochlear otosclerosis. *Am J Otol* 1986 Mar;7(2):121-5.
  - 26 Derks W, De groot JA, Raymakers JA, Veldman JE. Fluoride therapy for otosclerosis? An audiometric and computerized tomography evaluation. *Acta Otolaryngol* 2001 Jan; 121(2):174-7.
  - 27 Rezka AA, Rodan GA. Biphosphonate mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep* 2003 Feb;5(1):65-74.
  - 28 Freire MF, Alves GR, Leandro JP, Veiga VG. Osteopetrose. A propósito de um caso clínico. *Rev SPORL e Cir Cerv Facial* 2001 Mar;
  - 29 Compston JE. Fortnightly review: the therapeutic use of biphosphonates. *BMJ* 1994 17 Sep;309:711-15.
  - 30 Coleman RE. Biphosphonates for the prevention of bone metastases. *Semin Oncol* 2002 Dec;29(6 Suppl 21):43-9.
  - 31 Keen RW. The current status of Paget's disease of the bone. *Hosp Med* 2003 Apr;64(4): 230-2.
  - 32 Weinstein RS. Advances in the treatment of Paget's bone disease. *Hosp Pract (Off Ed)* 1997 Mar 15;32(3):63-70,73-7.
  - 33 Hosking DJ. Prediction and assessment of the response of Paget's disease to biphosphonate treatment. *Bone* 1999 May;24(5): 69S-71S.
  - 34 Kennedy DW, Hoffer ME, Holliday M. The effects of etidronate disodium on progressive hearing loss from otosclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993 Sep;109(3 Pt 1):461-7.
  - 35 Krane SM. Paget's Disease of Bone. *Harrison's principles of internal medicine -14th ed. Fauci AS [et al]. Mc Graw Hill eds* 1998.
  - 36 Lenarz T, Hoth S, Frank K, Ziegler R. [Hearing disorders in Paget's disease]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1986 Apr;65(4): 213-7.

- 37 Lando M, Hoover LA, Finerman G. Stabilization of hearing loss in Paget's disease with calcitonin and etidronate. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1988;114:891-4.
- 38 Brookler KH, Tanyeri H. Etidronate for the neurotologic symptoms of otosclerosis: preliminary study. Ear Nose Throat J 1997 Jun;76(6):371-6, 379-81.
- 39 Boumans LJ, Poulblon RM. The detrimental effect of aminohydroxypopylidene bisphosphonate (APD) in otospongiosis. Eur Arch Otorhinolaryngol 1991; 248(4): 218-21.
- 40 Yasil S, Comlekci A, Guneri A. Further hearing loss during osteoporosis treatment with etidronate. Postgrad Med J 1998 Jun;74(872):363-4.
- 41 Shambaugh GE Jr. Fluoride therapy for otosclerosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990 Oct;116:1217.