



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Doença de Ménière – Revisão de Tratamento**

Susana de Azevedo Barreiros Ferro Pereira

---

**Abril'2019**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

## **Doença de Ménière – Revisão de Tratamento**

Susana de Azevedo Barreiros Ferro Pereira

**Orientado por:**

Dr. Marco António Alveirinho Cabrita Simão

---

**Abril'2019**

## **Resumo**

A Doença de Ménière é uma doença idiopática do ouvido interno caracterizada clinicamente por vertigem recorrente e incapacitante, hipoacusia neurossensorial, acufenos e sensação de plenitude auricular do ouvido afetado. Estima-se que esta doença afete 4.3 a 46 indivíduos por 100 000. Apesar de se manifestar mais frequentemente de forma unilateral, pode surgir de forma bilateral. As suas manifestações clínicas, especialmente a perda de acuidade auditiva e a vertigem, causam uma grande perda de qualidade de vida. Apesar da sua associação com hidrópsia endolinfática, a sua verdadeira etiologia permanece incerta, e a sua clínica com um padrão recorrente e variável dificulta o estabelecimento de terapêutica dirigida e eficaz. Atualmente, as diversas abordagens terapêuticas residem na melhoria sintomática, principalmente as crises vertiginosas. Embora a inexistência de evidência científica as que justifique, as alterações dietéticas e de estilo de vida, associada à toma de diuréticos e betahistina são frequentemente a primeira abordagem tomada. Com a progressão da doença e refratariedade ao tratamento médico otimizado, várias opções podem ser consideradas, como o recurso ao sistema de Meniett, o recurso a corticoterapia intra-timpânica e, por fim, abordagens mais invasivas, como a gentamicina intra-timpânica ou cirurgia. A preferência por protocolos não ablativos é justificada pela possível progressão bilateral da doença. No entanto, as decisões clínicas devem sempre considerar a opinião do doente, assim como as suas co-morbilidades e o seu status funcional. Até à atualidade, um controlo sintomático vertiginoso foi demonstrado apenas com recurso a terapêuticas intra-timpânicas e cirúrgicas. Com o avançar do conhecimento, a possibilidade de colocação de implantes vestibulares ou o desenvolvimento de nanopartículas capazes de modificar diversos alvos moleculares sugerem um futuro promissor.

Este trabalho resulta de uma revisão bibliográfica acerca dos conhecimentos atuais sobre o tratamento da Doença de Ménière e as suas perspetivas futuras.

Palavras-chave: Ménière's disease, endolymphatic hydrops, treatment

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

## **Abstract**

Ménière's disease is an idiopathic disease of the inner ear characterized clinically by recurrent and incapacitating vertigo, sensorineural hearing loss, tinnitus and sensation of aural fullness of the affected ear. It is estimated that this disease affects 4.3 to 46 individuals per 100,000. Although it manifests most often unilaterally, it can occur bilaterally. Its clinical manifestations, especially hearing loss and vertigo, cause a great loss of quality of life. Despite its association with endolymphatic hydrops, its true etiology remains uncertain, and its clinic course with a recurrent and variable pattern makes it difficult to establish targeted and effective therapy. Currently, the various therapeutic approaches lie in the symptomatic improvement, especially dizziness and vertigo. Although the lack of scientific evidence, dietary and lifestyle changes associated with diuretics and betahistine are often the first approach taken. With the progression of the disease and refractoriness to optimized medical treatment, several options can be considered, such as the use of the Meniett system, intra-tympanic corticosteroids and, finally, more invasive approaches, like intra-tympanic gentamicin or surgery. The preference for non-ablative protocols is justified by the possible bilateral progression of the disease. However, clinical decisions should always consider the patient's opinion, as well as their comorbidities and functional status. To date, vertiginous symptomatic control has been demonstrated only with intra-tympanic and surgical therapies. With the advancement of knowledge, the possibility of placement of vestibular implants or the development of nanoparticles capable of modifying several molecular targets suggests a promising future.

This work is the result of a bibliographical review of current knowledge about the treatment of Ménière's Disease and its future perspectives.

Key-words: Ménière's disease, endolymphatic hydrops, treatment

The final work expresses the opinion of the author and not the FML.

## Índice

Introdução.....	6
Apresentação Clínica.....	8
Diagnóstico.....	10
Fisiopatologia da Doença de Ménière .....	12
Revisão de Tratamento .....	16
Tratamento das crises agudas.....	17
Tratamento preventivo das crises agudas .....	17
Tratamento médico.....	17
Terapias adjuvantes .....	22
Tratamentos intra-timpânicos.....	24
Tratamento cirúrgico .....	29
Perspetivas futuras de tratamento.....	36
Conclusão .....	37
Bibliografia.....	40

## Introdução

A Doença de Ménière (DM) é uma patologia idiopática do ouvido interno. A sua história remonta a 1861 quando Prosper Ménière descreve, pela primeira vez, o aparecimento de vertigem como manifestação desencadeada pelo ouvido interno. Só em 1983, Hallpike e Cairns<sup>1</sup> e Yamakawa<sup>2</sup> reportaram, através de análises histológicas por biópsias ósseas *post-mortem* do osso temporal, aquele que viria a ser considerado o marcador histológico da doença, a hidrópsia endolinfática (HE).

A DM é uma doença complexa, multifatorial, que se traduz numa síndrome clínica de crises vertiginosas, hipoacusia neurosensorial flutuante (com atingimento maioritário de baixas frequências), acufenos e sensação de plenitude coclear do ouvido afetado. Nalguns casos à apresentação pode ainda estar associada a outros sintomas mais variáveis como instabilidade postural e *drop attacks*.<sup>3</sup>

Apresenta-se frequentemente de forma unilateral. No entanto, alguns estudos demonstraram a presença desta patologia de forma bilateral até 40% dos doentes, principalmente em doentes com história familiar de DM<sup>4</sup>. A prevalência da doença na sua forma bilateral aumenta com a idade e com os anos de doença, estando descrita uma progressão de forma unilateral para bilateral em 35% dos pacientes ao final de 10 anos de diagnóstico<sup>5</sup>.

A incidência e prevalência exatas são difíceis de se determinar dada a existência de critérios de diagnóstico pouco aceites, assim como o uso de amostras pouco representativas e a própria natureza flutuante da doença. Estima-se que a sua prevalência na Europa seja de 50-200 casos por 100 000 habitantes por ano <sup>6</sup> e entre 100 a 200 casos por 100 000 habitantes por ano mundialmente<sup>7</sup>. Ocorre mais frequentemente entre os 40 e os 60 anos de idade <sup>4</sup>, estando descritos na literatura casos de diagnóstico em idades mais precoces, frequentemente associados a malformações do ouvido interno<sup>8,9</sup>. Estima-se uma prevalência de cerca de 2% em idade pediátrica<sup>8</sup>. A sua prevalência é superior no sexo feminino e aumenta com a idade<sup>9</sup>.

Estudos epidemiológicos demonstram uma predisposição genética para DM. Apesar de ocorrerem de forma maioritariamente esporádica, até 15% dos doentes apresentam um padrão de transmissão autossómica dominante de penetrância variável<sup>5</sup>.

Este trabalho tem como principal objetivo compilar o que se conhece atualmente acerca dos possíveis tratamentos para a Doença de Ménière, e contribuir para um impacto positivo na abordagem clínica à referida doença.

## **Apresentação Clínica**

A DM apresenta uma história natural não é linear nem previsível. A apresentação clínica varia consideravelmente de doente para doente, manifestando-se inicialmente por crises agudas que podem ocorrer numa frequência de 6 a 11 por ano, com períodos de remissão descritos entre meses a anos<sup>4</sup>.

O sintoma mais predominante e aquele que é considerado o maior causador de perda de qualidade de vida são os sintomas vertiginosos, em particular as crises vertiginosas agudas<sup>10</sup>. São habitualmente reversíveis, com uma frequência que pode variar desde um a dois episódios por ano até uma sensação de vertigem constante. Caracterizam-se por ser uma vertigem rotacional espontânea, não posicional, com uma duração mínima de 20 minutos, podendo durar horas, acompanhadas frequentemente de desequilíbrio, náuseas e vômitos. Um nistagmo horizontal rotatório está muitas vezes associado. A sua quantificação clínica é difícil dada a subjetividade<sup>11</sup>. Com a evolução da doença, as crises vertiginosas tendem para a resolução completa em cerca de 50% dos casos aos 10 anos após diagnóstico<sup>10</sup>.

A hipoacusia neurosensorial é, na maioria dos casos, inicialmente flutuante, com atingimento principal das baixas frequências<sup>3</sup>. Acompanha frequentemente as crises vertiginosas agudas e tende para a recuperação completa em estádios iniciais<sup>12</sup>. Esta sintomatologia coclear apresenta uma tendência progressiva e degenerativa, mostrando posterior irreversibilidade dos défices adquiridos, tornando-se persistente com a evolução da doença<sup>4,7</sup> e com atingimento de todas as frequências. Aos 14 anos de diagnóstico, estima-se que cerca de metade dos doentes apresentem surdez completa do ouvido afetado<sup>10</sup>.

A maioria dos doentes refere presença de acufenos não pulsáteis e de baixa frequência, que acompanham os episódios vertiginosos<sup>11</sup>. A sensação de plenitude coclear que ocorre no ouvido afetado, é descrita como uma “pressão” no ouvido, com maior intensidade imediatamente antes da crise vertiginosa aguda<sup>10</sup>. São sintomas de difícil quantificação uma vez que são particularmente suscetíveis de influência pelos restantes sintomas e tendem a tornarem-se persistentes entre crises com o evoluir da doença<sup>11</sup>.

Os *Drop Attacks*, ou crises otolíticas de Tumarkin são raras e tardias, ocorrendo em cerca de 5% dos doentes. Os doentes descrevem como uma perda súbita de equilíbrio, que resulta numa queda sem perda de consciência com resolução espontânea<sup>5</sup>.

Dada a natureza flutuante e imprevisível da sintomatologia da doença (fig.1.), o seu diagnóstico e avaliação em seguimento terapêutico torna-se difícil<sup>7</sup>. Sabe-se que, na maioria dos casos, a DM apresenta-se com crises vertiginosas agudas mais frequentes nos primeiros anos após apresentação<sup>10</sup>. Com a cronicidade, os sintomas vestibulares tendem a desaparecer enquanto os défices cocleares permanecem de forma constante.<sup>4</sup> A evolução bilateral da doença e melhoria dos sintomas vertiginosos tem sido o percurso mais provável descrito.

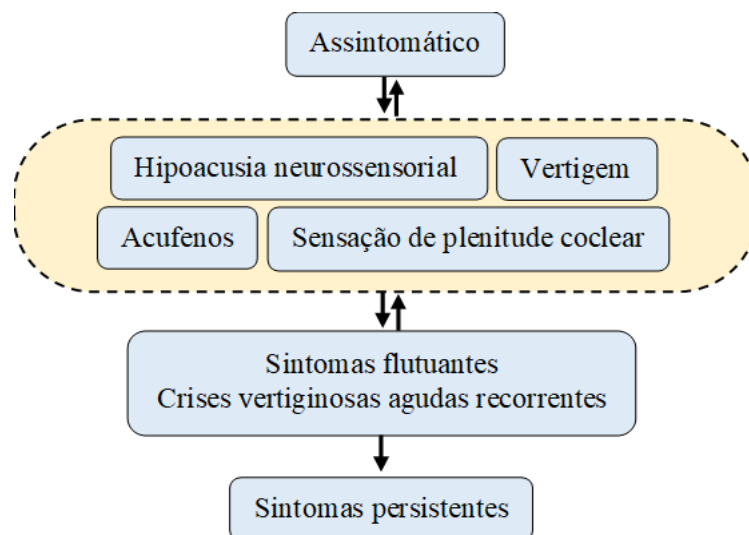


Fig.1- Esquema representativo da apresentação clínica da Doença de Ménière. Adaptado de Nakashima et al.<sup>5</sup>

A qualidade de vida dos doentes com DM é severamente afetada, incapacitando-os por vezes de participar em diversas atividades da vida diárias como no âmbito profissional e social. Até 25% dos casos apresentam sintomas vertiginosos persistentes, hipoacusia neurosensorial mantida e acufenos constantes apesar da terapêutica médica durante 3 a 6 meses, classificados como DM intratável<sup>13</sup>.

O prognóstico na DM é difícil de se obter, dada a imprevisibilidade e variedade das manifestações. Os estudos de *follow-up* de longa duração são escassos, o que contribuiu para a dificuldade em delinear a sua história natural.

## Diagnóstico

À luz dos conhecimentos atuais, a etiologia da DM permanece desconhecida e o seu diagnóstico complexo. Como consequência, não existem meios complementares de diagnóstico dirigidos à procura da causa e, dada a inexistência de um exame *gold standard*, o diagnóstico de DM é essencialmente clínico, no qual se assume, pela presença da síndrome (que cumpre os critérios de diagnóstico) e por meios imagiológicos indiretos, a presença de HE<sup>14</sup>. Segundo os critérios de diagnóstico da Academia Americana de Otorrinolaringologia – Cirurgia de Cabeça e Pescoço (AAOHNS)<sup>11</sup> elaborados em 1995, o diagnóstico certo de DM requer confirmação de presença de HE em biópsia óssea do osso temporal *post mortem*, mas o desenvolvimento de Ressonância Magnética do ouvido interno *in vivo* tem permitido a visualização indireta de HE, apesar de ainda não ser prática corrente a sua utilização.

Após vários esforços no passado para redefinir critérios de diagnóstico para a DM, surgem recentemente em 2015, novos critérios de diagnóstico definidos por sociedades científicas internacionais num consenso, sendo atualmente estes que prevalecem na prática clínica<sup>15</sup> (Tabela 1). Em 2015, O diagnóstico de DM fica simplificado a duas categorias, “definitiva” e “provável” baseada apenas na história clínica, exame objetivo e resultados audiométricos, não sendo necessário a confirmação de presença de HE.

Definitivo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dois ou mais episódios espontâneos vertiginosos, cada um com duração de 20 minutos a 12 horas.</li> <li>2. Hipoacusia neurossensorial de baixa-média frequência documentada por audiometria num ouvido, em pelo menos uma ocasião antes, durante ou após a um episódio vertiginoso.</li> <li>3. Sintomas cocleares flutuantes (audição, acufenos, ou sensação de plenitude auricular) no ouvido afetado.</li> <li>4. Não é melhor explicado por outra patologia vestibular.</li> </ol>
Provável	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dois ou mais episódios vertiginosos ou tontura, cada um com duração de 20 minutos a 12 horas.</li> <li>2. Sintomas cocleares flutuantes (audição, acufenos, ou sensação de plenitude auricular) no ouvido afetado.</li> <li>3. Não é melhor explicado por outra patologia vestibular.</li> </ol>

Tabela 1. Revisão dos critérios de diagnóstico da DM descrito no consenso formulado em 2015 pelo Committee de Classificação da Sociedade Barany, pela Sociedade Japonesa da Investigação do Equilíbrio, pela Academia Europeia de Otologia e Neurotologia, e Committee Equilíbrio da Academia Americana de Otolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, e Sociedade Coreana para Equilíbrio<sup>15,16</sup>.

Dada a sua variabilidade de apresentação, a sintomatologia clássica que caracteriza a DM poderá só se estabelecer ao fim de alguns anos<sup>17</sup>. Para além da audiometria necessária para contemplar os critérios, o diagnóstico deve ser suplementado com a realização de electrococleografia (com pouca sensibilidade e especificidade), potenciais miogénicos evocados vestibulares (PMEV, pouco validados clinicamente), videonistagmografia associada a testes calóricos e ao teste impulso cefálico, e exames imagiológicos nomeadamente a RMN com contraste de gadolínio intra-timpânico ou endovenoso que permite visualizar o espaço endolinfático e a exclusão de causas secundárias<sup>5,18</sup>.

Após diagnosticado, o doente deve ser estadiado para a severidade da doença através de escalas funcionais. A frequência das crises vertiginosas agudas é um bom preditor de gravidade, assim como da resposta ao tratamento. Outros sistemas de estadiamento utilizam escalas de perceção da qualidade de vida<sup>5</sup>, assim como a severidade da perda de acuidade auditiva. Estas escalas de estadiamento são essenciais para a avaliação científica da eficácia de tratamentos testados, na melhoria ou agravamento dos sintomas.

## **Fisiopatologia da Doença de Ménière**

A patogénese da DM é complexa. Várias causas possíveis tem sido apontadas como geradoras desta perturbação homeostática mas nenhuma delas se mostrou capaz de explicar todos os achados clínicos e patológicos da DM, admitindo-se portanto uma provável etiologia multifatorial que determina uma heterogeneidade clínica<sup>19</sup>. Existe associação com diversos fatores, com provável influência de fatores hormonais, de stress, dietéticos, ambientais, entre outros<sup>12</sup>. A determinação da etiologia da DM no futuro é essencial para determinar uma correta abordagem, avaliação e tratamento dos doentes.

Uma das descobertas mais precoces e importantes na histopatologia da DM foi a distensão do sistema endolinfático do ouvido interno (fig.2), com distribuição preferencial das estruturas inferiores (sáculo e cóclea)<sup>5</sup>. A distensão, conhecida como HE, resulta da sobreacumulação de endolinfa na escala média, com diminuição do volume perilinfático que leva a uma distorção e distensão do labirinto membranoso. Esta associação tem sido demonstrada em diversos estudos, mas a sua presença em autópsias de indivíduos assintomáticos colocou em dúvida se seria esta a verdadeira etiologia da DM<sup>12,19</sup>. Atualmente a presença de hidrópsia endolinfática é considerada mais como marcador de doença e não como agente causal da mesma<sup>19</sup>, sendo necessária mas não suficiente para causá-la<sup>12</sup>. Acredita-se que sejam necessários outros co-factores para o surgimento da doença.

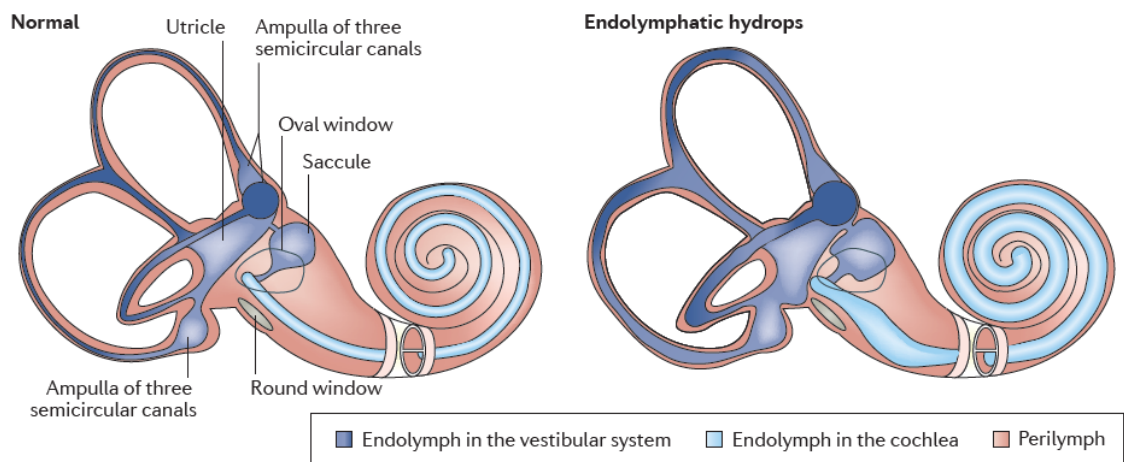


Fig.2 – **Hidr psia Endolinfática**. HE é caracterizada por acumulação de endolinfa, resultando na expansão do espaço endolinfático. A progressão da doença de Mnire está associada com o agravamento da HE. A membrana que separa a endolinfa da perilinf  flácida<sup>5</sup>.

Histologicamente, na HE observa-se a dilatação da escala média coclear, com abaulamento da membrana de Reissner para a escala vestibular (e em casos mais graves, pode atingir os canais semicirculares) que acontece por perturbação da homeostase da endolinfa<sup>12</sup> em ouvidos suscetíveis. Essa suscetibilidade pode advir de alterações genéticas ou disfunção dos mecanismos moleculares, celulares ou mecânicos das estruturas envolvidas na secreção e drenagem de endolinfa, nomeadamente o vestíbulo, saco, ducto e seio endolinfáticos, válvula utriculoendolinftica, *ductus reuniens* ou canais semicirculares<sup>20</sup> ou variações anatmicas das cavidades pneumatizadas do crânio<sup>5</sup>, sistema imune, entre outras.

Algumas teorias propostas para o surgimento de HE e da etiologia da DM e os seus possíveis co-factores têm sido descritas, nomeadamente:

1. **Predisposição genética:** a observação de casos familiares de DM (5-15%) dos casos leva a considerar uma etiologia genética<sup>5,17</sup>. Nestes casos, a doença surge habitualmente mais precocemente e com tendência bilateral. Como referido anteriormente apresenta um padrão de transmissão hereditária autossmico dominante, com uma possível associação aos genes MHC (Complexo Major de Histocompatibilidade). Também se observa uma predominância da doença na raça caucasóide. A nível molecular, vários genes envolvidos na produção, absorção e regulação da pressão da endolinfa têm sido estudados,

nomeadamente aquaporinas, canais de potássio, entre outros. Até à atualidade 5 genes foram identificados na transmissão familiar<sup>21-23</sup>.

2. **Etiologia hormonal:** A vasopressina tem sido um dos alvos principais de estudo. A descoberta da indução HE com administração de vasopressina, a determinação de concentrações aumentadas desta hormona e da expressão do seu recetor no saco endolinfático sugere um papel importante no desenvolvimento da DM<sup>20</sup>. O hipercortisolismo e aumento da expressão de recetores de adrenocorticóides foram relatados<sup>20</sup>. Recentemente, demonstrou-se também o aumento da expressão de péptidos natriuréticos no saco endolinfático<sup>24</sup>.
3. **Etiologia infecciosa**<sup>10,20</sup>: vários estudos com resultados inconsistentes tem demonstrado relação com infecções a Virus Varicella Zoster, Vírus Epstein-Barr, Citomegalovirus, Virus Herpes Simplex 1 e 2 e Treponema pallidum.
4. **Etiologia inflamatória ou imunomediada**<sup>19</sup>: Estudos demonstram uma função imune do saco endolinfático, com produção de citocinas inflamatórias, assim como a deteção de auto-anticorpos em doentes com DM. Pensa-se que até 30% dos casos de DM tenham uma etiologia autoimune. Ficou demonstrada uma maior prevalência de doenças autoimunes (como a Artrite Reumatoide, Lupus Sistémico Eritematoso e Espondilite Anquilosante) em doentes com DMA resposta sintomática à corticoterapia num subgrupo de doentes também apoia esta etiologia. A maior prevalência de alergia e elevados níveis de IgE em DM, associado à expressão de recetores histamínicos no saco endolinfático sugerem uma possível relação etiológica.
5. **Etiologia vascular:** dados recentes sugerem a existência de um mecanismo patológico comum com a enxaqueca<sup>5</sup>, uma vez que esta associação é frequentemente encontrada. Outras teorias sugerem atrofia da estria vascular pós-isquémia, identificação de insuficiência venosa crónica cérebro-espinal na DM<sup>25</sup>, assim como a melhoria sintomatológica aquando da prevenção de vasculopatias como aterosclerose ou hiperviscosidade. O controlo de hipertensão arterial e da possível vasoconstrição coclear com recomendações dietéticas demonstrou, alguns estudos, melhorias sintomáticas.
6. **Etiologia mecânica**<sup>19</sup>: A obstrução à drenagem da endolinfa por deslocamento de otólitos saculares tem sido apontada como um dos processos patológicos que

levam ao surgimento de EH. Outras teorias propostas sugerem um bloqueio ao nível do ducto endolinfático ou da válvula de Bast com consequente aumento de pressão a montante.

O mecanismo responsável para o surgimento dos sintomas da DM também ainda não está totalmente elucidado. Dependendo da frequência do estímulo, ocorre assim vibração de uma localização específica da membrana basilar, onde as baixas frequências são sentidas no ápex da cóclea, e as altas frequências na base. Na DM está descrito um padrão de degeneração do gânglio coclear, resultante da HE, que se inicia no ápex, da cóclea em direção à base<sup>5</sup>. Em consequência da distensão da membrana primeiramente no ápex, há uma perda da acuidade auditiva para baixas frequências numa fase inicial.

Alguns mecanismos propostos para explicar os sintomas vertiginosos sugerem uma excitabilidade anormal ou cessação do input sensorial do ouvido afetado por perturbação dos fluidos no ouvido interno<sup>10</sup>. Tem sido sugerido que a rutura da Membrana de Reissner leva à mistura dos dois fluídos, criando um gradiente bioquímico de potássio capaz de despolarizar fibras nervosas vestibulares (e cocleares também), e desequilibrar o *input* neurológico<sup>20</sup>. Assim que as pressões se equalizam, há regeneração da membrana e reposição das devidas concentrações iónicas pelos transportadores iónicos membranares. Outras teorias explicativas sugerem a movimentação da endolinfa em excesso proveniente da cóclea para os canais semicirculares e ainda disfunção dos otólitos no utrículo e sáculo como causa das crises otolíticas de Tumarkin<sup>20</sup>.

## Revisão de Tratamento

Dada a baixa prevalência, a natureza flutuante da doença e a inexistência de mecanismos que expliquem a fisiopatologia da DM<sup>26</sup>, a descoberta de terapêuticas-alvo e a sua monitorização pós-estabelecimento de regime terapêutico permanece insuficiente e ineficaz, traduzindo-se também na dificuldade da interpretação de dados em estudos científicos. Outros fatores que poderão influenciar a fraca evidencia existente são a existência de critérios de diagnóstico pouco aceites por todos os clínicos, e também dado existir uma certa subjetividade na quantificação dos mesmos e a exclusão de estudos na criação de revisões da literatura, pelos critérios de inclusão muito rígidos.

Embora ainda não exista evidência científica que demonstre eficácia absoluta dos tratamentos propostos no controlo da doença<sup>7,27</sup>, a descoberta de novas possibilidades etiológicas, nomeadamente microvasculares e genéticas, poderão no futuro vir a trazer novos alvos terapêuticos<sup>27</sup>.

As propostas terapêuticas que atualmente se aplicam têm como principais objetivos <sup>7</sup>:

1. Reduzir o número e a gravidade das crises vertiginosas agudas
2. Diminuir a perda da acuidade auditiva e a presença de acufenos associados a essas crises
3. Aliviar sintomatologia crónica constante (por exemplo, o desequilíbrio)
4. Prevenir a progressão da doença, nomeadamente a perda progressiva e irreversível da acuidade auditiva e do equilíbrio

As terapêuticas disponíveis atualmente traduzem a busca da melhoria sintomatológica, onde os objetivos poderão ser atingidos através da diminuição da pressão endolinfática ou a da ação desses cofatores implicados. Existem variadas modalidades, com diferentes taxas de eficácia reportadas, desde alterações ao estilo de vida, terapêutica médica farmacológica e, em último recurso, o tratamento cirúrgico. Definem-se dois tipos de intervenções terapêuticas<sup>28</sup>: as que interferem com um sintoma-alvo único, normalmente as crises vertiginosas agudas, e as que pretendem diminuir o número de crises.

## **TRATAMENTO DAS CRISES AGUDAS** <sup>29</sup>

Os episódios agudos vertiginosos e sintomas vegetativos associados como as náuseas e vômitos ocorrem por *input* assimétrico neuronal. É recomendado o repouso, e os sintomas podem ser suprimidos com recurso a anti-histamínicos e anticolinérgicos de ação central, com ação anti-emética associada. Alguns exemplos são anti-eméticos, como a prometazina, ondasetron e meclizina. Alguns destes fármacos apresentam efeitos adversos com o risco de prolongamento do intervalo QT, efeito sedativo e anticolinérgico.

Outros supressores vestibulares utilizados com efeito ansiolítico são as benzodiazepinas como o lorazepam e o diazepam e o clonazepam. Tem um efeito de modelação central por estimulação do sistema GABA. Como efeitos adversos pode ocorrer efeito sedativo, tolerância e dependência.

Estão associados a um melhor controlo da doença e a melhoria da qualidade de vida. No entanto, é importante ressaltar que o uso crónico desta terapêutica não afeta a progressão da doença ou a prevenção de episódios vertiginosos.

## **TRATAMENTO PREVENTIVO DAS CRISES AGUDAS**

### **Tratamento médico**

#### **Alterações ao estilo de vida e controlo de fatores de risco vasculares** <sup>6,26,30</sup>

Vários estudos sugerem a adoção de um estilo de vida mais saudável, com prática de exercício físico regular, manter uma boa higiene do sono e uma alimentação variada com restrição do consumo de sal a 2-3g por dia e de estimulantes, nomeadamente cafeína, chocolate e nicotina. O consumo de bebidas alcoólicas também deve ser restringido. O sal em excesso e o consumo de álcool na alimentação alteram as concentrações eletrolíticas podendo afetar a composição endolinfática, e as substâncias estimulantes diminuem o fluxo sanguíneo microvascular por vasoconstrição do ouvido interno levando ao agravamento da sintomatologia. Numa revisão sistemática recente realizada pela Cochrane em 2018, que pretendia comparar os efeitos da restrição de sal, álcool e cafeína da dieta dos doentes com DM comparativamente a placebo (sem

intervenção modificadora) demonstrou a inexistência de estudos de elevada qualidade que cumprissem os critérios de inclusão que suportem ou rejeitem a restrição de sal, cafeína ou bebidas alcoólicas nos doentes com DM<sup>31</sup>. A adoção de prática de exercício físico regular no período intercrítico<sup>14</sup> apresenta um papel facilitador da reaprendizagem central de compensação pela assimetria de input neurológico associada a diminuição do desequilíbrio residual que alguns doentes apresentam no período intercrítico<sup>9</sup>.

O controlo das patologias prévias, nomeadamente cardiovasculares, também é sugerido. Deve ser rastreado e tratado a presença de patologias do sono como o Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono com início da utilização de CPAP noturno, assim como distúrbios metabólicos como a Diabetes Mellitus, obesidade e dislipidemia e ainda o controlo da Hipertensão arterial ou de outra doença vascular. Outra patologia frequentemente associada à DM e que contribui para o seu agravamento clínico é a enxaqueca, principalmente abaixo dos 50 anos de idade<sup>5</sup>. Alguns *triggers* relatados são as alterações hormonais, a privação do sono, o stress, alterações barométricas, assim como alguns alimentos. Poderá ser necessária a sua profilaxia com amitriptilina, verapamil, propranolol ou topiramato. A associação com doença atópica também tem sido reportada. Assim, é sugerido que os doentes com DM sejam submetidos a um rastreio de identificação de alergia (alimentar, ocupacional, ambiental, etc) e tratados de acordo. Grande parte dos estudos que demonstram esta associação da DM à atopia têm por base estudos observacionais e casos clínicos não controlados, sem evidência robusta.

### **Diuréticos**

O excesso de endolinfa na escala média desempenha um papel importante no desenvolvimento da DM. Assim, associado à restrição do consumo de sal, o tratamento inicial com diuréticos tem como objetivo a redução de fluído endolinfático e, conseqüentemente, da pressão. As opções terapêuticas até agora testadas demonstram que a combinação hidroclorotiazida com triamtereno é a mais utilizada dado o baixo custo e baixos efeitos adversos<sup>29</sup>. O uso de acetazolamida adiciona outra vantagem para além de diurético: permite a vasodilatação cerebral e inibe a anidrase carbónica, mecanismos que pensa-se estarem relacionados com a enxaqueca, co-morbilidade relacionada<sup>29</sup>. Outras opções são ainda a espirinolactona, e a furosemida.

Apesar do seu uso corrente, a revisão sistemática da Cochrane realizada em 2006 e revista em 2009, demonstrou que não existem ensaios clínicos de qualidade suficiente para que sejam tiradas conclusões acerca da eficácia dos diuréticos na redução de sintomas vertiginosos e sintomas cocleares na terapêutica da DM<sup>32</sup>. Na falta de ensaios clínicos de qualidade (baseados em ensaios randomizados e controlados, bem elaborados), o tipo de estudos seguinte que apresenta melhor evidência são os estudos de coorte retrospectivos e prospectivos, seguidos de estudos caso-controle. Assim, de forma a colmatar a falta de evidência existente, Crowson e a sua equipa<sup>33</sup> realizaram, em 2016, uma revisão sistemática com o objetivo de estudar a eficácia da terapêutica oral com diuréticos em doentes adultos nos 10 anos precedentes, definindo critérios de inclusão de estudos menos rigorosos comparativamente à revisão da Cochrane. Dos 19 estudos incluídos que testavam a eficácia da terapêutica oral com diuréticos (sendo apenas 4 deles estudos randomizados e controlados), em 15 destes verificou-se melhoria dos sintomas vertiginosos, sem aumento da morbidade e mortalidade. Existem múltiplos estudos de baixa evidência que revelam uma possível eficácia na melhoria dos sintomas vertiginosos, e menos evidente, melhoria da acuidade auditiva, da terapêutica diurética oral na DM. No entanto, nesta mesma revisão observou-se melhoria sintomática nos doentes sob placebo, questionando-se se uma percentagem de doentes sob terapêutica com diuréticos não poderão ter demonstrado melhoria pela remissão espontânea da sintomatologia associada à história natural da DM, não relacionada com a terapêutica em estudo.

Advertências são referidas em relação a doentes hipotensos, com doença renal, com Diabetes Mellitus e Gota. Deve fazer-se um controlo hidroelectrolítico com monitorização dos níveis de sódio e potássio séricos e da função renal. Os doentes devem ainda ser aconselhados a aumentar a ingesta hídrica para evitar desidratação.

No agravamento da sintomatologia (intensidade e/ou frequência), outras terapêuticas são frequentemente instituídas, como o recurso a corticoterapia e utilização do gerador de pressão positiva.

## **Betahistidina**

É considerado um dos fármacos de primeira linha na DM, uma vez que apresenta poucos efeitos adversos. No entanto, não é uma terapia aprovada pela Food and Drugs Administration (FDA) nos Estados Unidos da América, dada a falta de evidência. É um vasodilatador, agonista fraco dos recetores H1 e um antagonista forte dos recetores H3. A melhoria da microcirculação da estria vascular diminui a produção de endolinfa. Em 2016, Møller e a sua equipa<sup>34</sup> demonstraram, pela primeira vez, a expressão dos recetores histamínicos HRH1 no epitélio e do recetores HRH3 nos capilares subepiteliais do saco endolinfático, através de amostras de tecido analisadas por *microarrays* de ADN complementar e imuno-histoquímica. Esta descoberta permitiu obter evidencia molecular para o racional de utilização da betahistina. Ainda que especulativo, pensa-se que o efeito vasodilatador da betahistina sob os recetores HRH3 exclusivos dos capilares subendoteliais permita o aumento de permeabilidade dos capilares fenestrados e melhoria da drenagem endolinfática, aumentando a sua absorção. Outro efeito derivado do antagonismo destes recetores pela betahistina é a regulação da neurotransmissão vestibular central e periférica modelada pela histamina. A betahistina, por sua vez, é agonista fraco e, conseqüentemente, excitatório dos recetores HRH1. Dada a inexistência destes recetores nos capilares sub-endoteliais, a sua ação é sugerida por outros mecanismos como a regulação da produção de interleucinas, mucina e surfactante (à semelhança do epitélio encontrado nas vias respiratórias superiores) apresentando provavelmente um papel importante na resposta imune inata do ouvido interno<sup>34</sup>. Outro papel apontado neste artigo para os recetores HRH1 é de regulador dos canais iónicos epiteliais, tendo influência na hemóstase da endolinfa.

Em 2001 e posteriormente atualizada em 2008 e 2011, a Cochrane<sup>35</sup> elaborou uma revisão sistemática que comparava o efeito da betahistina com o efeito de placebo. Sete ensaios clínicos, com um total de 243 doentes, foram avaliados. Importa salientar que segundo os autores nenhum dos ensaios clínicos considerados verificava os critérios de maior qualidade por presença de critérios ou métodos de diagnóstico inadequados, nem uma avaliação validada dos efeitos da betahistina no controlo de sintomas vertiginosos. Verificou-se uma melhoria dos sintomas vertiginosos na maioria dos ensaios, assim como uma melhoria dos acufenos nalguns deles, mas, no entanto, não ficou demonstrada a eficácia sobre a melhoria acuidade auditiva. No ensaio com melhores métodos comparativos não se verificou qualquer eficácia da betahistina

comparativamente ao placebo na melhoria dos acúfenos. No entanto, um novo protocolo elaborado em 2018 prevê uma atualização a esta revisão<sup>36</sup>. O ensaio clínico BEMED, realizado por Adrion et al.<sup>37</sup> em 2016, avaliou a eficácia da terapêutica durante 9 meses com betahistina na redução de crises vertiginosas na DM. Foram distribuídos entre placebo (74 doentes com cápsula semelhante contendo manitol), baixa dose de betahistina (74 doente com 24mg duas vezes por dia) e alta dose de betahistina (74 doentes com 48mg três vezes por dia) durante um período de 9 meses. Demonstraram que a profilaxia a longo-prazo com betahistina não apresentou uma maior redução da incidência de crises vertiginosas agudas comparativamente ao grupo placebo, nem diferença significativa entre os grupos quando avaliados melhoria dos sintomas cocleares e qualidade de vida. No entanto, uma das críticas ao estudo foi a inexistência de um grupo de controlo que simulasse o curso natural na doença, não tendo sido possível concluir se os efeitos poderão ter sido devidos a uma remissão espontânea. Dado o grande efeito de primeira passagem da betahistina (aproximadamente 99%) por via oral, um estudo observacional<sup>38</sup> demonstrou vantagem na adição de selegilina (inibidor da monoamina-oxidase, que degrada a betahistina) à terapêutica com betahistina, com obtenção dos mesmos efeitos terapêuticos comparativamente à monoterapia, com doses significativamente inferiores de betahistina. Em 2012, Monzani et al<sup>39</sup> publicaram um estudo retrospectivo que comparou os efeitos da terapêutica com betahistina em monoterapia comparativamente à adição de nimodipina ao esquema com betahistina durante 6 meses. Comparativamente ao grupo em monoterapia, o grupo com a combinação farmacológica demonstrou diminuição da frequência dos sintomas vertiginosos assim como melhoria da perda da qualidade de vida associada e dos sintomas cocleares (acúfenos e hipoacusia) de forma significativa.

Tootoonchi et al<sup>40</sup> demonstrou o efeito benéfico da terapêutica com betahistina na prevenção/reversão na deterioração da função auditiva relacionada com a DM unilateral, com uma dose inicial de 16mg 3 vezes por dia associada a 24-48mg/dia como dose de manutenção durante 6 meses, em 200 doentes sem regime terapêutico prévio. Este efeito foi tanto mais evidente quanto menor a idade do doente e os anos de doença, à semelhança de outros estudos anteriores. Outros fatores preditivos de resposta foram o sexo e a capacidade auditiva no início do estudo.

## **Corticoterapia oral**

O recurso a corticoterapia tem como objetivo a redução do edema no saco endolinfático<sup>41</sup>. O racional para a sua utilização assenta numa teoria de base imunológica para etiologia da doença. Como referido anteriormente, a associação da DM com doenças imunomediadas foi descrita. Os fármacos mais frequentemente utilizados e estudados são a metilprednisolona ou a prednisolona. São mais frequentemente usados nas exacerbações sintomáticas, dados os efeitos adversos a eles associados como as alterações endocrino-metabólicas, retenção hídrica, entre outras. Poucos estudos demonstraram eficácia mínima da utilização de corticoterapia oral. Em 2005, demonstrou-se que a corticoterapia oral com prednisolona reduziu até 50% das crises vertiginosas agudas e, em menor evidência, a presença de acufenos<sup>42</sup>. Já em 2012, no estudo retrospectivo realizado por Fisher e a sua equipa<sup>43</sup>, ficou demonstrada uma melhoria clínica não sustentada da corticoterapia oral com prednisolona a longo-prazo. Protocolos de maior duração de tratamento são por vezes utilizados quando há suspeita de uma etiologia imuno-relacionada.

## **Terapias adjuvantes**

### **Gerador de baixa pressão (Sistema de Meniett)**

Trata-se de um aparelho colocado no ouvido externo que gera pulsos de baixa pressão positiva de forma sequenciada e controlada, e transmite-os, através da janela redonda e janela oval, ao ouvido interno. Pensa-se que os micropulsos de pressão sob o ouvido médio permitam a diminuição da pressão endolinfática por melhoria das trocas hídricas do ouvido interno e da drenagem endolinfática<sup>44</sup>. O protocolo de utilização do gerador de baixa pressão implica a colocação de tubo-trans-timpânico.

Dos cinco estudos ensaios clínicos prospetivos, duplamente cegos, controlados e randomizados incluídos na revisão sistemática realizada pela Cochrane em 2010<sup>45</sup>, nenhum demonstrou evidência de eficácia na melhoria sintomática na DM. Dos dois estudos com maior qualidade, a utilização de micropulsos de baixa pressão esteve associada a agravamento da capacidade auditiva. Noutra revisão sistemática<sup>46</sup>, que incluía 4 ensaios clínicos controlados e randomizados, ficou demonstrado que a

utilização do sistema de Meniett durante 2 a 4 semanas não apresentou vantagem relativamente ao tratamento placebo na melhoria da sintomatologia. Em ambos os grupos, uma redução de 61% de frequência das crises vertiginosas foi observada, sem diferença significativa entre eles. À semelhança do estudo anterior, em 2017 ficou demonstrado por Russo et al.<sup>47</sup> a semelhança de eficácia na melhoria sintomatológica e da qualidade de vida às 6 semanas de follow-up entre a utilização do sistema de Meniett comparativamente ao grupo sujeito a um aparelho semelhante placebo.

Resultados discordantes foram obtidos em 2012 por Gürkov et al.<sup>48</sup> que elaborou um ensaio clínico randomizado, duplamente cego, controlado para avaliar o efeito do sistema Meniett na avaliação subjetiva dos sintomas (através de um diário de crises vertiginosas) e nos marcadores de doença audiovestibular (através da audiometria e teste calórico) em DM unilateral e não responsiva à betahistina. Após colocação do tubo trans-timpânico, os doentes foram alocados no grupo de tratamento ativo (com o sistema Meniett) e no grupo placebo. O que se observou foi uma melhoria subjetiva da sintomatologia vertiginosa, não traduzida em melhoria de função auditiva ou vestibular. Em doentes com formas incapacitantes de DM, o recurso ao sistema de Meniett durante 1 mês demonstrou melhoria sintomática em 80% dos doentes, concomitante com a persistência de HE. A normalização do padrão de HE foi conseguida só ao final de 3 meses, sugerindo que o seu efeito não é imediato<sup>44</sup>.

Em conclusão, os resultados de estudos mais recentes de avaliação do benefício do recurso a este sistema são inconsistentes.

### **Reabilitação vestibular e Psicoterapia**

A perturbação vestibular periférica unilateral é caracterizada por queixas de tontura, alterações visuais e no equilíbrio, à semelhança do que acontece na DM<sup>49</sup>. A reabilitação vestibular consiste na combinação na utilização de manobras físicas e exercício com o intuito de minimizar os efeitos da assimetria da informação vestibular. Pretende-se que haja uma compensação vestibular contra-lateral nos casos de DM unilaterais com défices vestibulares importantes, com adaptação, habituação e substituição quando exposto a estímulos desencadeantes de sintomatologia<sup>29</sup>. Está demonstrado a sua eficácia na diminuição de quedas, melhoria do equilíbrio e melhoria

da qualidade de vida mas não existe um consenso sobre o benefício desta terapêutica<sup>50,51</sup>. Alguns peritos não recomendam a sua utilização durante as crises<sup>14</sup> mas poderá ter alguma utilidade no período intercrítico.

Continua incerto se fatores psicológicos podem ser co-fatores para surgimento da DM ou uma manifestação de doença intratada. A DM demonstrou ter um impacto negativo na qualidade de vida destes doentes, principalmente os que apresentam sintomas vertiginosos crónicos, a nível psicológico e emocional. Há evidências de que a utilização da reabilitação vestibular associada a acompanhamento psicológico diminuiu a ansiedade e depressão, assim como a melhoria da perceção da doença. Em 2014, Orji<sup>52</sup> realizou uma revisão sistemática da literatura com o intuito de dar a conhecer as possíveis interações existentes entre os fatores psicológicos e emocionais no desenvolvimento da DM e o seu impacto na qualidade de vida. Observou ainda que existia um ciclo vicioso de interações entre as manifestações somáticas e o stress psicológico na DM. As crises vertiginosas agudas são potenciais fontes de produção e aumento da ansiedade, assim como a ansiedade provoca sintomas variados com provável tradução somática através dos seus efeitos no sistema nervoso autónomico e no sistema hormonal. A psicoterapia após tratamentos cirúrgicos também demonstrou melhores *outcomes* pós-operatórios<sup>53</sup>.

## **Tratamentos intra-timpânicos**

### **Corticoterapia intra-timpânica (IT)**

O recurso a corticoterapia intra-timpânica tem como objetivo a entrega local de fármaco de forma a atingir os locais de interesse em elevada concentração, evitando os efeitos adversos da sua administração sistémica. À semelhança da corticoterapia oral, o seu uso pressupõe um mecanismo imuno-mediado para a etiologia da DM. Ocorre um preenchimento do ouvido médio com a solução esteróide, que atinge a janela oval e são difundidos para a perilinfa, reduzindo a inflamação que se especula existir<sup>54</sup>. Outros efeitos demonstrados são o aumento da expressão de aquaporinas, contribuindo também para a homeostasia da perilinfa. Comparativamente à corticoterapia sistémica, existe evidência de que a concentração de fármaco seja superior quando administrada por via intra-timpânica, por *bypass* à barreira hemato-labiríntica<sup>55,56</sup>. Clinicamente, pretende-se

diminuir a sintomatologia vertiginosa e a evitar a progressão da perda da acuidade auditiva. Muitos estudos têm sido realizados com a utilização de corticoterapia intra-timpânica, mas dada a sua variabilidade farmacocinética encontrada por diversos estudos, até à atualidade não existe consenso no protocolo a adotar. A hidrocortisona, metilprednisolona e dexametasona têm sido os mais testados, assim como vias variadas de administração<sup>57</sup> como a injeção direta pela membrana timpânica, inoculação através de tubo trans-timpânico, ou perfusão por cateter). Poderá ser feito em ambulatório com anestesia da membrana timpânica e requer frequentemente repetição do procedimento.

Quando comparado os efeitos no controlo dos sintomas vertiginosos e melhoria da capacidade auditiva do uso de metilprednisolona (40mg/dL, 3 injeções semanais) e dexametasona (4mg/dL, 3 injeções semanais), Masoumi et al.<sup>58</sup> apurou maior eficácia transitória inicial no grupo sujeito à terapêutica com dexametasona, igualando-se posteriormente. Em concordância com este estudo, Patel<sup>59</sup> verificou, na sua revisão sistemática recente, a eficácia equivalente entre dexametasona e metilprednisolona a longo prazo e ainda que um regime de administração “*as needed*” obtém benefícios superiores comparativamente à administração única.

A característica flutuante da doença associada à evidência que reporta a melhoria da sintomatologia em doentes sob placebo dificulta a interpretação dos resultados obtidos. Nos doentes cuja etiologia da DM não tem uma causa inflamatória, a sua resposta a esta modalidade terapêutica é nula, o que poderá justificar os resultados disparem em diversos estudos publicados. A revisão sistemática da Cochrane realizada em 2011<sup>60</sup> que incluía apenas um ensaio clínico, concluiu que a utilização de corticoterapia IT demonstrou melhoria significativa da frequência e severidade das crises vertiginosas agudas após 24 meses de tratamento. No entanto, a inclusão de apenas um estudo na revisão providencia fraca evidência para conclusões práticas. Mais recentemente, em 2015, Martin-Sanz e a sua equipa<sup>61</sup> compararam, em doentes refratários a um ano de terapêutica médica, os efeitos da injeção intra-timpânica de dexametasona (4mg/mL 3 injeções semanais) e os seus efeitos a longo prazo no controlo dos sintomas vertiginosos com recurso a electrococleografia. O controlo dos sintomas vertiginosos completo foi conseguido em 42% dos doentes aos 12 meses pós-intervenção, e em 20% dos doentes aos 24 meses. No entanto, nos resultados obtidos pelas electrococleografias seriadas, verificou-se uma redução transitória da hidrópsia endolinfática ao 1 mês pós-tratamento,

retomando aos seus valores iniciais aos 12 meses. Ren et al.<sup>62</sup> sugeriu ainda a utilidade de dexametasona IT como terapêutica continuada nos doentes não elegíveis para cirurgia. Em 2016, Saeed, Tawalbeh e Al-Omari<sup>63</sup> realizaram um ensaio clínico no qual a dexametasona IT (8mg/2mL), administrada aos 0 dias, 1 semana, 2 semanas e mensalmente durante 3-6 meses, associada a uma dose de manutenção de dexametasona 0,1% em gotas (5 gotas 3 vezes por dia, durante uma semana, depois em dias alternados na segunda semana de tratamento, seguido de administração dupla semanal durante 3 a 6 meses), permitiu uma melhoria clínica dos sintomas vertiginosos em 88% dos doentes, associada ainda a melhoria significativa da qualidade de vida e melhoria mínima dos sintomas cocleares. Noutra revisão sistemática<sup>54</sup> que contemplava 29 estudos prospetivos randomizados, avaliou-se a eficácia de corticoterapia IT em diversas patologias vestibulares, nomeadamente DM. Dos 6 artigos referentes à DM, apenas um demonstrava possível eficácia desta terapia no controlo de síndromes vertiginosas e na melhoria dos acufenos na DM.

Já em 2017, Chuang-Chuang e a sua equipa<sup>64</sup> realizaram uma revisão sistemática baseada em 15 estudos, 7 dos quais era estudos randomizados. Contrariamente ao até agora verificado, concluíram que a corticoterapia IT não tem um papel benéfico tanto na melhoria dos sintomas vertiginosos como dos cocleares na DM.

Comparativamente a outras opções terapêuticas médicas, Albu et al.<sup>65</sup> equiparou os efeitos da terapêutica com dexametasona IT (3 injeções a cada 3 dias) associado a um comprimido placebo oral diário, a uma solução salina IT (3 injeções a cada 3 dias) associada a betahistina em alta dose oral (144mg por dia). Neste estudo observou-se uma eficácia semelhante entre altas doses de betahistina e de dexametasona IT no controlo da sintomatologia vertiginosa e na preservação da capacidade auditiva.

A sua utilização para a melhoria da sintomatologia vertiginosa ao invés do uso da gentamicina tem sido contestada. O controlo significativo da sintomatologia vertiginosa com recurso à corticoterapia intra-timpânica foi demonstrada por Patel<sup>66</sup>, através de um ensaio randomizado, duplamente cego, cujos resultados até à data foram conseguidos maioritariamente com recurso a estratégias ablativas. Com apenas 2 injeções de dexametasona IT espaçadas por 2 semanas, foi obtido uma redução de 90% da frequência das crises vertiginosas agudas aos seis meses, comparativamente à frequência pré-tratamento. No braço comparativo, no qual a gentamicina IT foi a

terapêutica de comparação, obtiveram-se resultados semelhantes do que se conclui que os corticoides IT atingem objetivos semelhantes sem os efeitos adversos da gentamicina. Contudo, num estudo retrospectivo<sup>67</sup> realizado recentemente, onde se comparou a eficácia da dexametasona IT (10mg/mL, 3 vezes por semana) e da gentamicina IT (26,7 mg/mL, até duas injeções a cada 2 semanas) no controlo da sintomatologia vertiginosa como terapêutica inicial após falência de tratamento médico, verificou-se que, ao longo do tempo de follow-up, a gentamicina permitiu um controlo sintomático mais precoce e mantido, menor taxa de falência terapêutica (10% vs. 38% com dexametasona) e menor necessidade de re-administração do fármaco para controlo dos sintomas, sem que tenha observado uma perda da acuidade auditiva significativa. Assim, a utilidade de uso de gentamicina IT em estádios iniciais da doença poderá resultar numa melhoria da qualidade de vida do doente mais precocemente. A questão que se debate prende-se com a possível progressão bilateral da doença e nos casos da doença bilateral já estabelecida, onde o recurso a técnicas ablativas deve ser cautelosamente ponderado.

A corticoterapia IT ganha importância em doentes que não toleram ou que esteja contraindicada a corticoterapia sistémica (diabetes mellitus por exemplo) poderá ser preferível esta via de administração, evitando efeitos adversos<sup>55</sup>. Efeitos adversos descritos são a perfuração da membrana timpânica durante a inserção da agulha, maior risco infeccioso local, e a sensação transitória de vertigem devido a estimulação calórica pela temperatura da solução<sup>55</sup>.

### **Gentamicina intra-timpânica**

Trata-se de um antibiótico aminoglicosídeo, conhecido pelo seu efeito vestibulotóxico superior ao seu efeito ototóxico. A sua utilização também é por vezes referida como uma labirintectomia química. O objetivo desta terapêutica é redução da função vestibular para que a sua disfunção flutuante termine e crie uma condição de hipofunção constante assimétrica que induza conseqüentemente a compensação central<sup>67</sup>. Assim, a sua indicação é maioritariamente para a redução da sintomatologia vertiginosa. À semelhança da corticoterapia IT, a gentamicina é inoculada no ouvido médio através da membrana do tímpano (através de tubos trans-timpânico, injeção, entre outros) e penetra na perilinfa e endolinfa pela janela oval, levando à destruição das células ciliadas

vestibulares<sup>28</sup>, por mecanismos ainda não esclarecidos, estando descritos a indução de stress oxidativo e da apoptose celular. Segundo Yetiser<sup>68</sup>, a toxicidade do ouvido interno segue uma ordem de acontecimentos: primeiramente, ocorre dano das células negras secretórias vestibulares, seguido do neuroepitélio vestibular, e por fim as células ciliadas do órgão de Corti. Acrescenta ainda que o efeito toxico associado à administração de gentamicina intra-timpânica aparenta ser reversível nas fases iniciais, tornando-se irreversível com o efeito cumulativo do fármaco com doses múltiplas e à sua clearance lenta. O risco de toxicidade vestibulo-coclear está relacionado ainda relacionado com outros fatores clínicos como a suscetibilidade individual para a toxicidade, a idade, a presença de outras co-morbilidades como a disfunção renal, doenças autoimunes, e patologia prévia do ouvido interno, entre outros<sup>68</sup>. Dado o risco de hipoacusia neurosensorial secundária, a sua utilização está recomendada apenas em doentes com DM unilateral refratária a medidas conservadoras, devendo ser iniciada em doses tituladas até controlo de vertigem ou surgimento de hipoacusia.

Tem a vantagem, relativamente às outras opções ablativas, de poder ser realizada em ambulatório sob anestesia local, sem as complicações inerentes a uma cirurgia aberta como meningite, escape de líquido cefalorraquidiano, lesão do nervo facial.

À semelhança do que foi referido anteriormente, dada a farmacocinética variável da administração de fármacos IT, não existe atualmente um protocolo definido para a sua utilização. Os ensaios clínicos mais relevantes testam diferentes esquemas terapêuticos, métodos de administração e *endpoints* clínicos, não permitindo determinar qual o melhor esquema terapêutico para minimizar os danos colaterais. A administração de dose única semanal ou dose única mensal em regime “*as needed*” demonstrou um controlo de sintomas vertiginosos semelhante a frequências de administração superiores associada a menor perda auditiva associada<sup>68</sup>. Segundo o Consenso Europeu sobre Diagnóstico e Tratamento de DM<sup>3</sup>, a gentamicina intra-timpânica deve ser administrada em dose única a uma concentração de 26,7mg/mL com posterior estimacão da necessidade de doses adicionais através da avaliação das respostas fisiológicas vestibulares. No acompanhamento do doente sob gentamicina IT, devem ser realizados audiogramas seriados para deteção precoce de hipoacusia neurosensorial.

De acordo com diversos estudos, a taxa de eficácia desta modalidade terapêutica na redução ou ablação dos sintomas vertiginosos aproxima-se dos 90%<sup>9</sup>.

Na revisão da Cochrane de 2011<sup>28</sup>, com base em 2 estudos prospectivos, duplamente cegos, controlados e randomizados, concluiu-se que o tratamento com gentamicina IT evidencia melhoria da sintomatologia vertiginosa.

Embora exista evidência da sua eficácia e da obtenção da melhoria sintomatológica mais precocemente, o uso de corticoterapia IT ao invés do uso de gentamicina tem ganho relevância clínica após demonstração de eficácia semelhante a longo prazo, e menor risco de perda de capacidade auditiva. Assim, a escolha entre as duas terapêuticas deve ser baseada na clínica e no estado de saúde do doente<sup>66</sup>, não estando recomendada a sua utilização na doença bilateral ou naquela sem sintomas de hipoacusia<sup>14</sup>.

### **Tratamento cirúrgico**

Estima-se que cerca de 20% dos doentes com DM que possa vir a necessitar de tratamento cirúrgico<sup>13</sup>. Atualmente existem abordagens cirúrgicas com preservação da função vestibular como a descompressão do saco endolinfático simples ou com criação de shunt externo ao ouvido interno, e abordagens cirúrgicas que não preservam a função vestibular ou ablativas, das quais são exemplo a neurectomia vestibular (que controla os sintomas vertiginosos sem influência sobre a HE, não se conseguindo prevenir a degradação dos sintomas cocleares), a labirintectomia e a cocleosaculotomia.

A opção cirúrgica por técnicas ablativas deve ser ponderada, uma vez que há dados que apontam para uma progressão bilateral até 40% dos casos a longo-prazo<sup>69</sup>, recomendando-se principalmente na doença unilateral e nos casos refratários à terapêutica médica, tendo em consideração ainda a frequência e severidade da sintomatologia, a idade e o estado de saúde do doente<sup>14,26</sup>.

## Cirurgia ao saco endolinfático

### Descompressão do Saco Endolinfático com ou sem shunt:

É uma cirurgia realizada com o objetivo de reduzir a pressão endolinfática dentro do saco endolinfático e no restante sistema vestibular, conservando as suas funções. É considerada segura e eficaz pela maioria dos autores, com taxas de sucesso aproximadamente de 80%<sup>9</sup>.

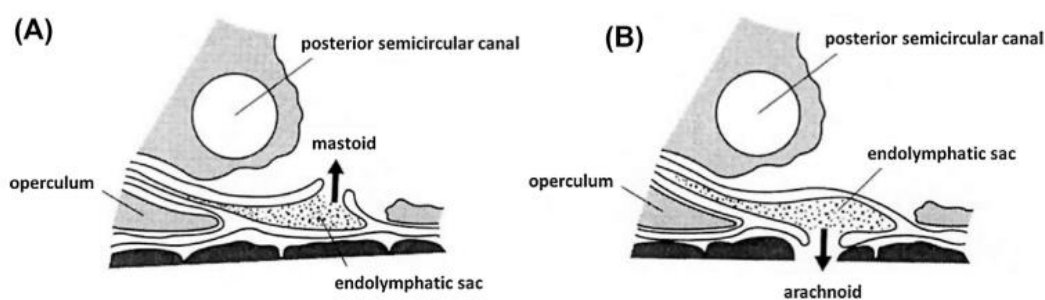


Fig.3- Esquema representativo da descompressão do saco endolinfático com a criação de shunt. (A) Descompressão do saco endolinfático com shunt mastoideu (B) Descompressão do saco endolinfático com shunt subaracnoideu<sup>70</sup>.

Atualmente, a técnica cirúrgica aplicada na descompressão do saco sem shunt inicia-se numa incisão pós-auricular e dissecação do periósteo até ao córtex mastoideu, com posterior mastoidectomia cortical. É posteriormente removida a cobertura óssea lateral do saco, permitindo a expansão do mesmo de forma mais livre<sup>55</sup>, onde se estabelece um equilíbrio de pressões entre a endolinfa, a perilinfa e o líquido cefalorraquidiano. Existe uma ampliação da superfície de absorção da endolinfa com melhoria do suprimento sanguíneo. Outra possibilidade de descompressão é a criação de um shunt externo (Fig. 3), através da colocação de um tubo, que permite a drenagem da endolinfa do saco endolinfático para o espaço subaracnoideu (shunt endolinfático-subaracnoideu) ou entre o saco e a cavidade mastoideia (shunt endolinfático-mastoideu). A criação de shunt para o espaço subaracnoideu foi abandonado dado os elevados riscos reportados. A maior dificuldade relatada à cirurgia do saco endolinfático é a sua identificação o que poderá justificar os resultados discordantes.

Em 1927, Portmann<sup>71</sup> foi o primeiro a descrever a intervenção no saco endolinfático para o tratamento de vertigem, com uma pequena incisão sobre o saco endolinfático, criando um shunt para a cavidade mastoideia de maneira a reduzir a pressão endolinfática. Desde então, várias técnicas têm sido estudadas, e inúmeros estudos publicados têm demonstrado a eficácia da cirurgia ao saco endolinfático na resolução, tanto dos sintomas vertiginosos, como na preservação da audição.

Apesar de críticas que sugeriam um possível efeito placebo parcial a esta cirurgia e a publicação da revisão sistemática da Cochrane em 2013<sup>72,73</sup>, que relatava a inexistência de evidencia científica que suportasse a cirurgia ao saco endolinfático, é publicada, em 2014, uma revisão sistemática e meta-análise com base em 36 ensaios clínicos<sup>74</sup> que demonstrou que a descompressão do saco endolinfático simples ou associado a shunt mastoideu, na DM refrataria a terapêutica médica, é eficaz no controlo dos sintomas vertiginosos a curto e longo prazo em 75% dos doentes. Mais recentemente, em 2016, Yokota et al.<sup>53</sup> relatou taxas de sucesso terapêutico aos 2 e aos 7 anos de 92,8% e 81% dos doentes sujeitos a descompressão do saco endolinfático comparativamente a 46,6% e 30% dos doentes sob terapêutica médica farmacológica conservadora, respetivamente. Adicionalmente, ficou demonstrada a influencia de patologia psiquiátrica nos *outcomes* das intervenções cirúrgicas, onde doentes sob psicoterapia atingiram melhores resultados. Num período de follow-up mais longo após descompressão do saco endolinfático, entre 3 a 15 anos, Bento et al.<sup>75</sup> relataram um controlo de sintomas vertiginosos em 94,3% e preservação ou melhoria da função auditiva em 88% dos doentes com DM unilateral. Já no grupo de doença bilateral, observou-se controlo dos sintomas vertiginosos em 85,7% e melhoria da função coclear em 28% dos doentes. De entre as opções de descompressão do saco endolinfático, não se observou diferença significativa entre a colocação ou a não-colocação de shunt, traduzindo-se numa melhoria de 70% da frequência de crises vertiginosas e na preservação auditiva<sup>74</sup>.

A descoberta da eficácia da terapêutica com corticoterapia intra-timpânica no mesmo subgrupo de doentes ofuscou o recurso a técnicas cirúrgicas mais invasivas. Em 2008, Kitahara et al.<sup>76</sup> sugeriu a combinação da descompressão do saco endolinfático à administração intra-endolinfática de corticoterapia. Comparativamente ao grupo controlo (sem intervenção) e ao grupo sujeito apenas à cirurgia (sem corticoterapia), o grupo sob a combinação terapêutica mostrou um efeito benéfico adicional. Nos grupos

sujeitos a descompressão cirúrgica, a eficácia no controlo dos sintomas vertiginosos e na melhoria da capacidade auditiva foi superior relativamente ao grupo controlo. Os mesmos resultados foram obtidos por Ito et al.<sup>77</sup> recentemente em 2019, reforçando a eficácia da administração intra-endolinfática de elevadas doses de corticoides durante a descompressão do saco endolinfático, não só na melhoria sintomática, como na redução do volume do espaço endolinfático em 80% dos doentes.

Quando comparada a eficácia da cirurgia com criação de shunt endolinfático, uso do sistema de Meniett ou gentamicina IT em 60 doentes com DM refratária à terapêutica médica, não se observou diferença significativa na duração de tempo livre de sintomas nem na percentagem de doentes sem resposta ao tratamento instituído.<sup>78</sup>

#### Bloqueio do Saco Endolinfático

Uma nova abordagem cirúrgica é descrita recentemente, em 2015, por Saliba e a sua equipa<sup>79</sup>: o bloqueio do saco endolinfático que consiste numa opção cirúrgica conservadora da DM com a vantagem de poder ser realizada em ambulatório. Envolve a remoção de toda a cobertura óssea em torno do ducto endolinfático, com identificação e bloqueio do ducto endolinfático com dois clips de titânio. Consequentemente, há diminuição da produção de endolinfa do ouvido interno proveniente do saco, aliviando os sintomas.

Saliba et al.<sup>80</sup> compararam, através de um ensaio clínico randomizado, controlado e duplamente cego, esta técnica inovadora com a já conhecida descompressão do saco endolinfático na melhoria sintomática até aos 24 meses de follow-up. No grupo sujeito ao bloqueio do saco endolinfático verificou-se que 96,5% dos doentes reportaram um controlo completo das crises vertiginosas agudas (comparativamente a 37,5% no outro grupo), com melhoria significativa dos sintomas cocleares (acufenos e plenitude coclear) e sem diferença significativa na acuidade auditiva pré e pós-operatória em ambos os grupos. No entanto, o risco de extravasamento de líquido cefalorraquidiano foi superior. No seu estudo retrospectivo de follow-up a 48 dos 54 doentes submetidos a bloqueio do saco endolinfático, a ausência de crises de doença verificou-se em 89% dos doentes cerca de um ano após a cirurgia<sup>81</sup>.

Em conclusão, o bloqueio do saco endolinfático poderá ser superior à descompressão do saco endolinfático no controlo de sintomas vertiginosos e na melhoria significativa da qualidade de vida dos doentes com DM severa.

De todas as opções cirúrgicas no contexto de DM, os melhores resultados na preservação da acuidade auditiva têm sido reportados com a cirurgia do saco endolinfático tendo particular importância nos casos bilaterais e incapacitante de doença, onde as cirurgias ablativas não são recomendadas. No entanto, a análise a longo-prazo dos resultados cirúrgicos é complicada dada a história natural e progressão da doença.

### **Cocleosaculotomia**

A cocleosaculotomia, também por vezes chamada de labirintotomia, é uma abordagem cirúrgica que permite a descompressão do espaço endolinfático através da criação de um shunt interno permanente, por perfuração da base do estribo ou da membrana da janela redonda, permitindo a drenagem da endolinfa para o espaço perilinfático, com conseqüente ablação da função vestibular e <sup>13,82</sup>. Num estudo transversal<sup>83</sup>, 23 doentes foram submetidos a cocleosaculotomia, e 14 doentes a cirurgia de descompressão do saco endolinfático. Ambos os grupos demonstraram uma melhoria significativa do controlo da vertigem, sendo que apesar da melhoria relatada da presença de acufenos, esta não foi significativa. Ambas as abordagens cirúrgicas demonstraram deteriorização da função auditiva, sendo que foi substancialmente pior no grupo sujeito a cocleosaculotomia.

A cocleosaculotomia é realizada sob anestesia local, e dado o seu elevado risco de hipoacusia neurosensorial associada, está particularmente indicada em doentes mais idosos, com hipoacusia marcada de ou surdez neurosensorial de base, com fracas condições para cirurgia sob anestesia geral e que tendencialmente apresentam fraca capacidade de compensação contra-lateral<sup>82</sup>. É uma cirurgia simples, com muito pouca morbimortalidade associada.

### **Neurectomia vestibular**

Quando nenhuma das opções terapêuticas descritas anteriormente controlam a sintomatologia vertiginosa, a opção de secção do nervo vestibular poderá ser uma das opções de última linha. A neurectomia permite uma desconexão entre o labirinto e os núcleos vestibulares centrais, diminuindo a assimetria de *inputs* neuronais periféricos, e eliminar as crises vertiginosas agudas resultantes. É uma cirurgia bastante minuciosa, onde pequenos erros poderão resultar em lesões do nervo coclear irreversíveis. Desde a primeira descrição da neurectomia para controlo da vertigem, várias abordagens cirúrgicas têm sido utilizadas (via suboccipital, transtemporal, retrolabirintica e retrosigmoideia) e o seu desenvolvimento tem permitido uma menor lesão do nervo coclear e surdez <sup>70</sup>. Independentemente da via utilizada, a taxa de sucesso no controlo dos sintomas vertiginosos associada a esta modalidade cirúrgica alcança os 90% <sup>13</sup>.

Em 2016, um estudo prospetivo observacional<sup>84</sup> realizado a 41 doentes que pretendia avaliar a eficácia da neurectomia vestibular com recurso a endoscopia retrosigmoideia, uma abordagem menos invasiva, observou-se melhoria ou resolução sintomatológica vertiginosa em 92% dos doentes, com apenas um caso reportado de agravamento dos mesmos. A função auditiva estabilizou ou melhorou em 83% dos doentes. A neurectomia vestibular endoscópica demonstrou ser um procedimento seguro e eficaz na DM refratária ao tratamento médico e permitiu a melhoria dos sintomas de ansiedade e da qualidade de vida em doentes com DM incapacitante, que foi tanto mais evidente quanto maior o nível da carreira profissional<sup>85</sup>.

Liu et al. <sup>86</sup> realizaram um ensaio clínico onde submetem 21 doentes a descompressão do saco endolinfático e 9 doentes a neurectomia vestibular. Embora numa amostra pequena, a neurectomia vestibular demonstrou um controlo excelente dos sintomas vertiginosos em todos os doentes, resultado que não foi observado no grupo comparativo. No entanto, reforçaram a melhoria dos sintomas cocleares apenas no grupo que realizou a cirurgia de descompressão do saco endolinfático.

Quando comparada a outras opções ablativas menos invasivas, o recurso a neurectomia demonstrou um melhor controlo dos sintomas vertiginosos (95%) comparativamente à utilização de gentamicina IT (80%) sem deteiorização tão evidente da acuidade auditiva<sup>87</sup>.

Assim, a neurectomia vestibular demonstra evidências para ser indicada como opção de última linha, em doentes com DM refratária a métodos menos invasivos, com sintomas vertiginosos importantes e incapacitantes, e que mantenham uma boa capacidade auditiva do ouvido afetado.

### **Labirintectomia**

A labirintectomia cirúrgica é considerada *gold standard* para doentes com DM refratária à terapêutica não ablativa unilateral<sup>13</sup>. É recomendada em doentes que apresentem uma hipoacusia muito marcada ou surdez neurossensorial, com crises vertiginosas recorrentes e com grande repercussão na sua qualidade de vida. Pode ser realizada por via transmastóideia ou transcanal<sup>88</sup>, com constante monitorização do nervo facial intraoperatório. Envolve a remoção do neuroepitélio, tanto vestibular como coclear, prevenindo a recorrência da sintomatologia vertiginosa, mas com a desvantagem de se associar a uma permanente. Ambas as abordagens mostraram-se eficazes na redução da sintomatologia vertiginosa, com melhoria de 99% por via transmastóideia e 90% por via transcanal<sup>89</sup>. A via transcanal apresenta a vantagem de poder ser realizada sob anestesia local e sedação ligeira, comparativamente à via transmastóideia. No entanto, a via transmastóideia tem demonstrado melhores resultados. No entanto, a via transcanal está associada a maior risco de escape de líquido cefalorraquidiano e lesão do nervo facial.<sup>89</sup> Devido à surdez neurossensorial resultante, tem sido sugerido a colocação de implante coclear concomitante, no mesmo tempo cirúrgico ou num tempo posterior, sem prejuízo dos ganhos de função com a sua colocação<sup>90-93</sup>.

Comparando a neurectomia vestibular e a labirintectomia, não existe evidência que uma supere a outra na eficácia da diminuição dos sintomas vertiginosos<sup>13</sup>. O controlo sintomático com recurso a gentamicina IT apresenta taxas semelhantes à labirintectomia<sup>88</sup>.

### **Implantes cocleares**

A melhoria da sintomatologia na DM pretende, não só ter efeitos sobre os sintomas vertiginosos, assim como nos sintomas cocleares, como a hipoacusia neurossensorial.

Tem particular importância no subgrupo de doentes com uma capacidade auditiva severamente afetada. A possibilidade de colocação de implantes coclear ou vestibular após outras opções cirúrgicas parece ser uma opção viável nestes doentes. A colocação de implante coclear após descompressão bilateral do saco endolinfático em doentes com DM demonstrou uma melhoria significativa da capacidade auditiva bilateral, na discriminação do discurso e da qualidade de vida<sup>94</sup>. Resultados muito satisfatórios foram observados também aquando da colocação de prótese coclear concomitantemente com realização de labirintectomia na doença unilateral incapacitante<sup>92,93,95</sup>, e bilateral<sup>96,97</sup>.

### **Perspetivas futuras de tratamento**

#### **Implantes vestibulares**

Já existem estudos<sup>98</sup> em humanos que demonstram a aplicabilidade da implantação de próteses vestibulares em casos mais severos de vestibulopatia. Os resultados são promissores.

#### **Terapêuticas intra-timpânicas com recurso a nanopartículas:**

Uma nova possibilidade terapêutica chega com a descoberta de nanopartículas (que podem ser fármacos, ácidos nucleicos, proteínas) dirigidas a alvos específicos, capazes de exercer função micromolecular no ouvido interno e monitorizadas *in vivo*<sup>99</sup>. A possibilidade de determinar, por exemplo, um alvo nuclear/genético e incorporar numa nanopartícula transportadora promete o início de uma medicina personalizada na DM. A descoberta de possíveis genes envolvidos com a doença assim como a determinação de elevadas concentrações de citocinas pró-inflamatórias (como a interleucinas 1 e 6, fator de necrose tumoral alfa, entre outros) sugere que, no futuro, a utilização de terapêuticas génicas e imunossupressão serão uma opção de tratamento<sup>100</sup>. Existem atualmente 8 nanopartículas disponíveis, cada uma com um padrão de migração próprio, determinado pelo objetivo pretendido.

## Conclusão

Apesar dos diversos estudos publicados, a DM permanece um mistério no concerne à sua etiologia. Assume-se atualmente a possível participação de diversos co-factores no início e progressão da doença. O desconhecimento do seu mecanismo fisiopatológico tem especial implicação no diagnóstico e na abordagem do doente<sup>14</sup>. O avanço do conhecimento e da ciência tem permitido extrapolar medidas terapêuticas, não com objetivo da sua cura, mas no alívio sintomático dos doentes, essencialmente da vertigem, causadora de maior perda de qualidade de vida. A maior dificuldade relatada é entender se a eficácia na melhoria sintomatológica é devido à terapêutica instituída ou são resultado da evolução natural da doença. É necessário a realização de novos ensaios clínicos de qualidade, com intervalos de tempo de avaliação superiores.

A abordagem terapêutica ao doente com DM (Fig.4) deve ser iniciada com tratamento da sintomatologia aguda, com recurso a fármacos anti-eméticos, ansiolíticos e benzodiazepinas, e medidas farmacológicas preventivas de crises agudas mais simples, com modificações do estilo de vida e da sua dieta, associada a terapêutica farmacológica com diuréticos e/ou betahistina. Embora frequentemente prescritas, estas medidas carecem de evidência científica de qualidade que justifiquem a sua utilização. Ambas as opções farmacológicas demonstraram, em estudos de baixa qualidade, benefício na melhoria sintomatológica tanto vestibular como coclear. Uma vez que são fármacos com poucos efeitos adversos e de baixo custo, são as terapias farmacológicas mais prescritas na DM. A eficácia da utilização do sistema de micropulsos de pressão positiva como terapia adjuvante farmacológica permanece controversa, onde os resultados dos diversos estudos demonstram resultados semelhantes comparativamente ao placebo.

Com a progressão da doença, abordagens mais invasivas têm sido recomendadas. O recurso a terapias farmacológicas intra-timpânicas demonstraram evidência da sua eficácia na melhoria sintomatológica dos doentes. A diversidade de resultados com recurso à corticoterapia sistémica ou intra-timpânica é justificada em parte pela necessidade de uma etiologia inflamatória para a DM, fator causal que poderá se encontrar apenas num subgrupo de doentes. Uma vez que se trata de fármacos relativamente seguros e com benefício demonstrado, especialmente por via intra-

timpânica, reduzindo os efeitos adversos sistêmicos associados a corticoterapia sistêmica crônica, são considerados como primeira linha após medidas não invasivas. Comparativamente à corticoterapia IT, a gentamicina IT demonstrou melhor controlo vertiginoso mais precoce e mantido, menor taxa de recorrência de sintomas, menor necessidade de administrações, sem perda significativa de acuidade auditiva. Devido à sua toxicidade sobre o neuroepitélio coclear, a sua instituição deve ser ponderada e resultados de estudos científicos colocam-na como uma opção menos prioritária comparativamente a cirurgia de descompressão do saco endolinfático, que demonstrou eficácia semelhante, com preservação ou melhoria da sintomatologia coclear. A opção por medidas ablativas deve ser ponderada, considerando quais os potenciais benefícios e riscos, ser sempre guiado pelas principais queixas do doente assim como o seu estado global de saúde, nunca esquecendo a possibilidade de progressão bilateral de doença. A cocleosaculotomia, também considerada como cirurgia de descompressão endolinfática ablativa, pode ser uma opção em doentes mais velhos, sem capacidade para suportar uma cirurgia extensa e sob anestesia geral. A escolha entre a neurectomia vestibular ou a labirintectomia baseia-se na determinação da utilidade da acuidade auditiva residual do doente. Ambas demonstraram eficácia semelhante no controlo vertiginoso. Dado o avanço do conhecimento, a neurectomia vestibular apresenta riscos cada vez mais diminuídos de lesão do nervo coclear, sendo uma boa opção cirúrgica para doentes refratários a tratamento médico otimizado e com doença incapacitante unilateral. O recurso à labirintectomia, associada ou não à colocação de implante coclear, fica assim indicado para doentes com acuidade auditiva residual mínima ou ausente, que permanece sintomático mesmo após otimização de terapêutica médica menos invasiva.

Num futuro próximo, a colocação de implantes vestibulares com resultados promissores poderá vir a ser uma possibilidade nos doentes com doença incapacitante. O conhecimento da biologia molecular permitiu o desenvolvimento de nanomoléculas que prometem a criação de uma medicina personalizada para os DM. As descobertas de genes implicados no desenvolvimento da DM constituem possíveis alvos desta medida terapêutica no futuro.

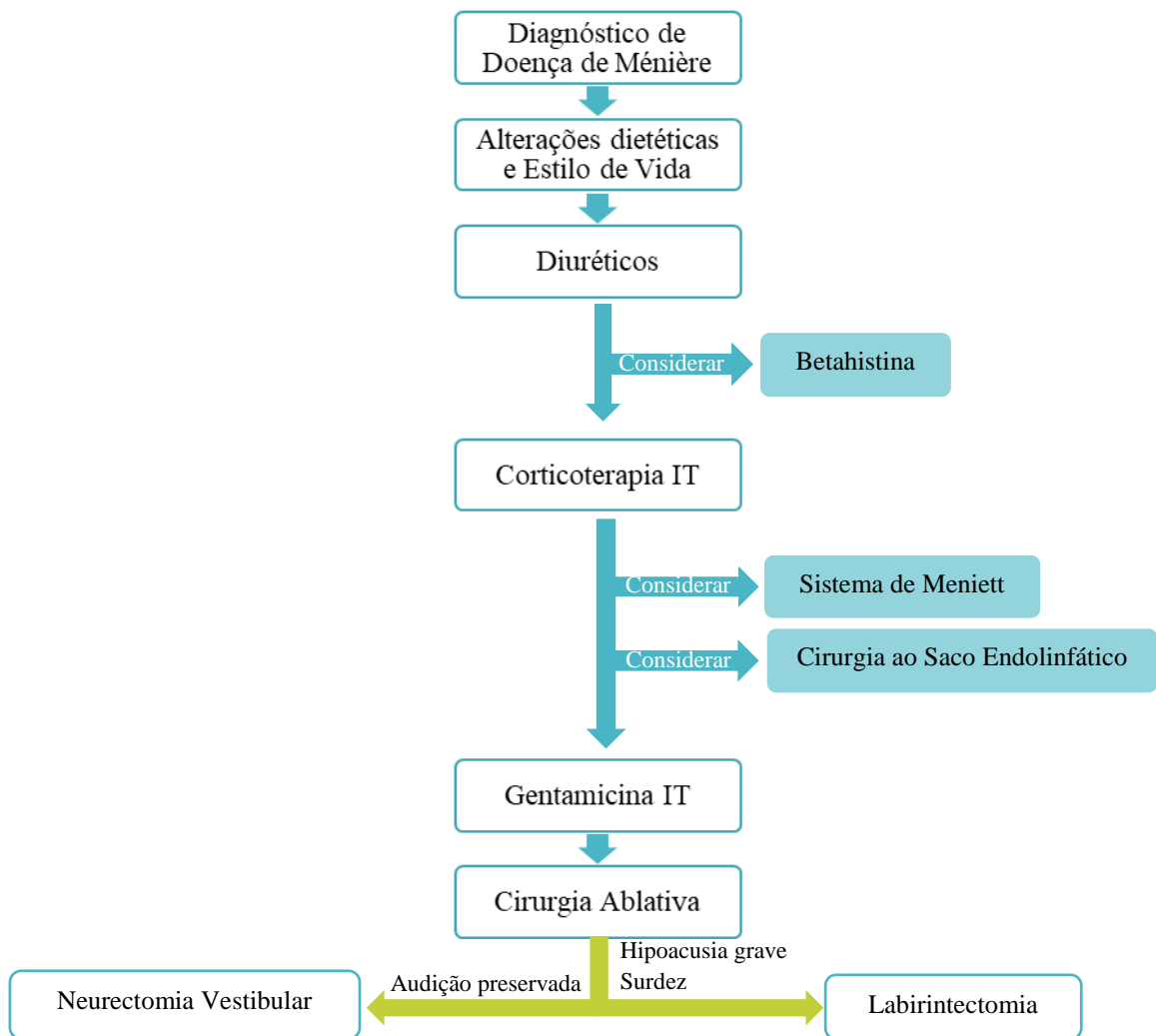


Fig. 4- Algoritmo de tratamento para a DM unilateral. Setas azuis indicam progressão da doença. <sup>101</sup>

## Bibliografia

1. Hallpike CS, Cairns H. Observations on the pathology of Meniere's syndrome. *J Laryngol Otol.* 1980;94(8):805-844. doi:10.1017/S002221510008960X
2. Yamakawa K. Über die pathologische Veränderungen bei einem Menière-kranken. *J Otorhinolaryngol Soc Jpn.* 1938;(44):2310–2312.
3. Magnan J, Ozgirgin N, Trabalzini F, et al. European Position Statement on Diagnosis, and Treatment of Meniere's Disease. *J Int Adv Otol.* 2018;14(2):317-321. doi:10.5152/iao.2018.140818
4. James A, Thorp M. Menière's disease. *Handb Clin Neurol.* 2016;137(January 2006):257-277. doi:10.1016/B978-0-444-63437-5.00019-4
5. Nakashima T, Pyykkö I, Arroll MA, et al. Meniere's Disease. *Adv Otorhinolaryngol.* 2016;82(May):77-86. doi:10.1159/000490274
6. Wright T. Menière's disease. *BMJ Clin Evid.* 2015;(July 2014):1-18.
7. Burgess A, Kundu S. Diuretics for Ménière's disease or syndrome (Review). *Cochrane database syst rev.* 2006;(3):1-14.
8. Wang C, Wu CH, Cheng PW, Young YH. Pediatric Meniere's disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018. doi:10.1016/j.ijporl.2017.11.029
9. Moskowitz HS, Dinces EA. Meniere disease. UpToDate. doi:10.11646/zootaxa.4337.1.4
10. Luryi AL, Morse E, Michaelides E. Pathophysiology and Diagnosis of Meniere's Disease. *Diagnosis Treat Vestib Disord.* 2018. doi:10.1007/978-3-319-97858-1
11. Committee on hearing and equilibrium. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113(3):181-185. doi:S0194599895001586 [pii]
12. Liu YF, Xu H. The Intimate Relationship between Vestibular Migraine and Meniere Disease: A Review of Pathogenesis and Presentation. *Behav Neurol.* 2016. doi:10.1155/2016/3182735
13. Volkenstein S, Dazert S. Recent surgical options for vestibular vertigo. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2017;16:Doc01. doi:10.3205/cto000140
14. Nevoux J, Franco-Vidal V, Bouccara D, et al. Diagnostic and therapeutic strategy in Meniere's disease. Guidelines of the French Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery Society (SFORL). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017. doi:10.1016/j.anorl.2016.12.003
15. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, et al. Diagnostic criteria for Meniere's disease. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 2015. doi:10.3233/VES-150549

16. Goebel JA. 2015 Equilibrium Committee amendment to the 1995 AAO-HNS guidelines for the definition of Ménière's disease. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2016. doi:10.1177/0194599816628524
17. Frejo L, Martin-Sanz E, Teggi R, et al. Extended phenotype and clinical subgroups in unilateral Meniere disease: A cross-sectional study with cluster analysis. *Clin Otolaryngol*. 2017;42(6):1172-1180. doi:10.1111/coa.12844
18. Lingam RK, Connor SEJ, Casselman JW, Beale T. MRI in otology: applications in cholesteatoma and Ménière's disease. *Clin Radiol*. 2018. doi:10.1016/j.crad.2017.09.002
19. Cureoglu S, Monsanto R da C, Paparella MM. Histopathology of Meniere's Disease. *Oper Tech Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2016. doi:10.1016/j.otot.2016.10.003
20. Oberman BS, Patel V a, Cureoglu S, Isildak H. The aetiopathologies of Ménière's disease: a contemporary review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017;37(4):250-263. doi:10.14639/0392-100X-793
21. Martín-Sierra C, Gallego-Martinez A, Requena T, Frejo L, Batuecas-Caletrió A, Lopez-Escamez JA. Variable expressivity and genetic heterogeneity involving DPT and SEMA3D genes in autosomal dominant familial Meniere's disease. *Eur J Hum Genet*. 2017;25(2):200-207. doi:10.1038/ejhg.2016.154
22. Requena T, Cabrera S, Martín-Sierra C, Price SD, Lysakowski A, Lopez-Escamez JA. Identification of two novel mutations in FAM136A and DTNA genes in autosomal-dominant familial Meniere's disease. *Hum Mol Genet*. 2015. doi:10.1093/hmg/ddu524
23. Martín-Sierra C, Requena T, Frejo L, et al. A novel missense variant in PRKCB segregates low-frequency hearing loss in an autosomal dominant family with Meniere's disease. *Hum Mol Genet*. 2016. doi:10.1093/hmg/ddw183
24. Møller MN, Kirkeby S, Vikeså J, Nielsen FC, Cayé-Thomasen P. The human endolymphatic sac expresses natriuretic peptides. *Laryngoscope*. 2017;127(6):E201-E208. doi:10.1002/lary.26074
25. Filipo R, Ciciarello F, Attanasio G, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with Ménière's disease. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2015. doi:10.1007/s00405-013-2841-1
26. Foster CA. Optimal management of Ménière's disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2015. doi:10.2147/TCRM.S59023
27. Tassinari M, Mandrioli D, Gaggioli N, Roberti Di Sarsina P. Ménière's disease treatment: A patient-centered systematic review. *Audiol Neurotol*. 2015. doi:10.1159/000375393
28. Pullens B, van Benthem PP. Intratympanic gentamicin for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3). doi:10.1002/14651858.CD008234.pub2

29. Cass SP, Machala MC, Ambrose EC. Medical Management of Meniere's Disease. *Diagnosis Treat Vestib Disord*. 2018;189-198. doi:10.1007/978-3-319-97858-1
30. Strupp M, Magnusson M. Acute Unilateral Vestibulopathy. *Neurol Clin*. 2015. doi:10.1016/j.ncl.2015.04.012
31. Hussain K, Murdin L, Schilder AGM. Restriction of salt, caffeine and alcohol intake for the treatment of Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(12). doi:10.1002/14651858.CD012173.pub2
32. Burgess A, Kundu S. Diuretics for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009. doi:10.1002/14651858.CD003599.pub2
33. Crowson MG, Patki A, Tucci DL. A Systematic Review of Diuretics in the Medical Management of Ménière's Disease. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2016. doi:10.1177/0194599816630733
34. Møller MN, Kirkeby S, Vikeså J, Nielsen FC, Caye-Thomasen P. Expression of histamine receptors in the human endolymphatic sac: the molecular rationale for betahistine use in Menieres disease. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016. doi:10.1007/s00405-015-3731-5
35. James AL, Burton MJ. Betahistine for Meniere's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;0(1):CD001873. doi:10.1002/14651858.cd001873
36. van Esch B, van der Zaag-Loonen HJ, Brountjes T, Murdin L, James A, van Benthem PP. Betahistine for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. doi:10.1002/14651858.CD012914
37. Adrion C, Fischer CS, Wagner J, Gürkov R, Mansmann U, Strupp M. Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: Primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial). *BMJ*. 2016. doi:10.1136/bmj.h6816
38. Strupp M, Kraus L, Schautzer F, Rujescu D. Ménière's disease: combined pharmacotherapy with betahistine and the MAO-B inhibitor selegiline—an observational study. *J Neurol*. 2018. doi:10.1007/s00415-018-8809-8
39. Monzani D, Barillari MR, Alicandri Ciufelli M, et al. Effect of a fixed combination of nimodipine and betahistine versus betahistine as monotherapy in the long-term treatment of Ménière's disease: a 10-year experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2012;32(6):393-403.
40. Seyed Tootoonchi SJ, Ghiasi S, Shadara P, Samani SM, Fouladi DF. Hearing function after betahistine therapy in patients with Ménière's disease. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016. doi:10.1016/j.bjorl.2015.08.021
41. Pullen RL. Navigating the challenges of Meniere disease. *Nursing (Lond)*. 2017;47(7):38-45. doi:10.1097/01.nurse.0000520504.06428.ce
42. Morales-Luckie E, Cornejo-Suarez A, Zaragoza-Contreras MA, Gonzalez-Perez O. Oral administration of prednisone to control refractory vertigo in Ménière's

- disease: A pilot study. *Otol Neurotol*. 2005.  
doi:10.1097/01.mao.0000185057.81962.51
43. Fisher LM, Derebery MJ, Friedman RA. Oral steroid treatment for hearing improvement in Ménière's disease and endolymphatic hydrops. *Otol Neurotol*. 2012;33(9):1685-1691. doi:10.1097/MAO.0b013e31826dba83
  44. Covelli E, Volpini L, Atturo F, et al. Delayed Effect of Active Pressure Treatment on Endolymphatic Hydrops. *Audiol Neurotol*. 2017.  
doi:10.1159/000472245
  45. Pullens B, Van Benthem P. Positive pressure therapy for Ménière's disease or syndrome (Protocol). *Cochrane database syst rev*. 2010;(3):1-8.  
doi:10.1002/14651858.CD008419.pub2
  46. Syed MI, Rutka JA, Hendry J, Browning GG. Positive pressure therapy for Meniere's syndrome/disease with a Meniett device: A systematic review of randomised controlled trials. *Clin Otolaryngol*. 2015;40(3):197-207.  
doi:10.1111/coa.12344
  47. Russo FY, Nguyen Y, De Seta D, et al. Meniett device in meniere disease: Randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Laryngoscope*. 2017. doi:10.1002/lary.26197
  48. Gürkov R, Filipe Mingas LB, Rader T, Louza J, Olzowy B, Krause E. Effect of transtympanic low-pressure therapy in patients with unilateral Ménière's disease unresponsive to betahistine: A randomised, placebo-controlled, double-blinded, clinical trial. *J Laryngol Otol*. 2012;126(4):356-362.  
doi:10.1017/S0022215112000102
  49. McDonnell MN, Hillier SL. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.  
doi:10.1002/14651858.CD005397.pub4
  50. Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL, et al. Vestibular Rehabilitation for Peripheral Vestibular Hypofunction. *J Neurol Phys Ther*. 2016.  
doi:10.1097/NPT.0000000000000120
  51. Arnold SA, Stewart AM, Moor HM, Karl RC, Reneker JC. The Effectiveness of Vestibular Rehabilitation Interventions in Treating Unilateral Peripheral Vestibular Disorders: A Systematic Review. *Physiother Res Int*. 2017.  
doi:10.1002/pri.1635
  52. Orji F. The influence of psychological factors in Meniere's disease. *Ann Med Health Sci Res*. 2014. doi:10.4103/2141-9248.126601
  53. Yokota Y, Kitahara T, Sakagami M, et al. Surgical results and psychological status in patients with intractable Ménière's disease. *Auris Nasus Larynx*. 2016;43(3):287-291. doi:10.1016/j.anl.2015.10.007
  54. Lavigne P, Lavigne F, Saliba I. Intratympanic corticosteroids injections: a systematic review of literature. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016.  
doi:10.1007/s00405-015-3689-3

55. Jackson NM, Larouere MJ. Surgical Treatment of Meniere's Disease. *Diagnosis Treat Vestib Disord*. 2019. doi:10.1007/978-3-319-97858-1
56. Hoffmann KK, Silverstein H. Inner ear perfusion: Indications and applications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003. doi:10.1097/00020840-200310000-00005
57. Erdim I, Erdogan O, Topuz MF, et al. Intratympanic Steroid Treatment in Ménière Disease. *Up to Date Meniere's Dis*. 2017;(November). doi:10.5772/intechopen.69665
58. Masoumi E, Dabiri S, Ashtiani MTK, et al. Methylprednisolone versus dexamethasone for control of vertigo in patients with definite Meniere's disease. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2017. doi:10.22038/ijorl.2017.23762.1779
59. Patel M. Intratympanic corticosteroids in Ménière's disease: A mini-review. *J Otol*. 2017. doi:10.1016/j.joto.2017.06.002
60. Phillips JS, Westerberg B. Intratympanic steroids for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7). doi:10.1002/14651858.CD008514.pub2
61. Martin-Sanz E, Esteban-Sanchez J, Rodrigañez-Riesco L, Sanz-Fernández R. Transitory effect on endolymphatic hydrops of the intratympanic steroids for Ménière's disease. *Laryngoscope*. 2015. doi:10.1002/lary.25057
62. Ren H, Yin T, Lu Y, Kong W, Ren J. Intratympanic dexamethasone injections for refractory meniere's disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015. doi:10.1109/APSEC.2000.896702
63. Saeed BMN, Tawalbeh M, Al-Omari AF. Intratympanic dexamethasone in Meniere's disease. *Egypt J Ear, Nose, Throat Allied Sci*. 2016. doi:10.1016/j.ejenta.2016.05.002
64. Chuang-Chuang A, Baeza MA. Are intratympanic corticosteroids effective for Menieres disease? *Medwave*. 2017;(17(Suppl1):e6863). doi:http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2017.6863
65. Albu S, Chirtes F, Trombitas V, et al. Intratympanic dexamethasone versus high dosage of betahistine in the treatment of intractable unilateral Meniere disease. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2015. doi:10.1016/j.amjoto.2014.10.032
66. Patel M, Agarwal K, Arshad Q, et al. Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial. *Lancet*. 2016. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31461-1
67. Naples JG, Henry L, Brant JA, Eliades SJ, Ruckenstein MJ. Intratympanic Therapies in Ménière Disease: Evaluation of Outcomes and Early Vertigo Control. *Laryngoscope*. 2018;129(1):216-221.
68. Yetişer S. Intratympanic gentamicin for intractable Ménière's disease - a review

- and analysis of audiovestibular impact. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2018. doi:10.1055/s-0037-1604064
69. Meier CR, Jick SS, Bodmer D, Stohler NA, Bruderer SG. Population-Based Study on the Epidemiology of Ménière's Disease. *Audiol Neurotol*. 2017;22(2):74-82. doi:10.1159/000475875
  70. Kitahara T. Evidence of surgical treatments for intractable Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx*. 2018;45(3):393-398. doi:10.1016/j.anl.2017.07.016
  71. Portmann G. The Saccus Endolymphaticus and an Operation for Draining for the Relief of Vertigo. *J Laryngol Otol*. 1927;42:809-817.
  72. Pullens B, Giard JL, Verschuur HP, van Benthem PP. Surgery for Ménière's disease. In: van Benthem PP, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010. doi:10.1002/14651858.CD005395.pub2
  73. Pullens B, Verschuur HP, Van Benthem PP. Surgery for Ménière's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. doi:10.1002/14651858.CD005395.pub3
  74. Sood AJ, Lambert PR, Nguyen SA, Meyer TA. Endolymphatic sac surgery for ménière's disease: A systematic review and meta-analysis. *Otol Neurotol*. 2014;35(6):1033-1045. doi:10.1097/MAO.0000000000000324
  75. Bento RF, Cisneros JC, De Oliveira Fonseca AC. Endolymphatic sac drainage for the treatment of Ménière's disease. *J Laryngol Otol*. 2017. doi:10.1017/S0022215116009713
  76. Kitahara T, Kubo T, Okumura SI, Kitahara M. Effects of endolymphatic sac drainage with steroids for intractable Ménière's disease: A long-term follow-up and randomized controlled study. *Laryngoscope*. 2008. doi:10.1097/MLG.0b013e3181651c4a
  77. Ito T, Inui H, Miyasaka T, et al. Three-Dimensional Magnetic Resonance Imaging Reveals the Relationship Between the Control of Vertigo and Decreases in Endolymphatic Hydrops After Endolymphatic Sac Drainage With Steroids for Meniere's Disease. *Front Neurol*. 2019;10(February):1-11. doi:10.3389/fneur.2019.00046
  78. Basura GJ, Lin GC, Telian SA. Comparison of second-echelon treatments for Ménière's disease. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2014. doi:10.1001/jamaoto.2014.1249
  79. Saliba I. Endolymphatic duct blockage for Meniere's Disease treatment. *Oper Tech Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2016. doi:10.1016/j.otot.2016.10.008
  80. Saliba I, Gabra N, Alzahrani M, Berbiche D. Endolymphatic duct blockage: A randomized controlled trial of a novel surgical technique for Ménière's disease treatment. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2015. doi:10.1177/0194599814555840
  81. Gabra N, Asmar MH, Berbiche D, Saliba I. Endolymphatic duct blockage:

- quality of life assessment of a novel surgical technique for Ménière disease. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016. doi:10.1007/s00405-015-3890-4
82. Teufert KB, Doherty J. Endolymphatic Sac Shunt, Labyrinthectomy, and Vestibular Nerve Section in Meniere's Disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(5):1091-1111. doi:10.1016/j.otc.2010.05.014
  83. Soheilipour S, Abtahi SH, Soltani M, Khodadadi H-A-D. Comparison the results of two different vestibular system surgery in patients with persistent Meniere's disease. *Adv Biomed Res*. 2015. doi:10.4103/2277-9175.166134
  84. Setty P, Babu S, LaRouere MJ, Pieper DR. Fully Endoscopic Retrosigmoid Vestibular Nerve Section for Refractory Meniere Disease. *J Neurol Surgery, Part B Skull Base*. 2016. doi:10.1055/s-0035-1570348
  85. Miyazaki H, Nomura Y, Mardassi A, et al. How minimally invasive vestibular neurectomy for incapacitating Meniere's disease improves dizziness and anxiety. *Acta Otolaryngol*. 2017. doi:10.1080/00016489.2017.1278790
  86. Liu Y, Han J, Zhou X, Luan D, Xie F, Gao K. Comparative Study of Endolymphatic Sac Decompression and Vestibular Neurectomy in Intractable Meniere's Disease. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014. doi:10.1007/s12070-014-0770-y
  87. Hillman TA, Chen DA, Arriaga MA. Vestibular Nerve Section Versus Intratympanic Gentamicin for Meniere's Disease. *Laryngoscope*. 2004;114(2):216-222. doi:10.1097/00005537-200402000-00008
  88. Alarcón AV, Hidalgo LOV, Arévalo RJ, Diaz MP. Labyrinthectomy and vestibular neurectomy for intractable vertiginous symptoms. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2017;21(2):184-190. doi:10.1055/s-0037-1599242
  89. Roberts DS, Slattery WH. Labyrinthectomy for Meniere's Disease. *Oper Tech Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2016. doi:10.1016/j.otot.2016.10.002
  90. Lehner AA, Bonnet R, Linder TE. Clinical Aspects of Cochlear Implantation in Meniere's Disease and after Labyrinthectomy. *Laryngorhinootologie*. 2016;95(12):831-836. doi:10.1055/s-0042-100283
  91. Sargent EW, Liao E, Gonda RL. Cochlear Patency after Transmastoid Labyrinthectomy for Ménière's Syndrome. *Otol Neurotol*. 2016. doi:10.1097/MAO.0000000000001105
  92. Perkins E, Rooth M, Dillon M, Brown K. Simultaneous labyrinthectomy and cochlear implantation in unilateral meniere's disease. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018. doi:10.1002/lio2.163
  93. Heywood RL, Atlas MD. Simultaneous cochlear implantation and labyrinthectomy for advanced Ménière's disease. *J Laryngol Otol*. 2016. doi:10.1017/S0022215115003345
  94. Han L, Jiang Z, Yu L, et al. Efficacy of cochlear implantation for bilateral severe Meniere's disease. *J Clin Otorhinolaryngol head, neck Surg*. 2015;29(4):295-

297.

95. Doobe G, Ernst A, Ramalingam R, Mittmann P, Todt I. Simultaneous Labyrinthectomy and Cochlear Implantation for Patients with Single-Sided Ménière's Disease and Profound Sensorineural Hearing Loss. *Biomed Res Int*. 2015. doi:10.1155/2015/457318
96. MacKeith SAC, Bottrill ID, Ramsden JD. Simultaneous labyrinthectomy with cochlear implantation in patients with bilateral mènrière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014. doi:10.1177/0003489414527226
97. Moreno-Bravo A, Sanchez-Gomez H, Alejandro Aguilera-Aguilera G, Gonzalez-Sanchez M, Santa Cruz-Ruiz S, Batuecas-Caletrio A. Cochlear implantation in bilateral Meniere's disease. A case report. *Rev ORL*. 2017. doi:10.14201/orl201674.14699
98. Golub JS, Ling L, Nie K, et al. Prosthetic implantation of the human vestibular system. *Otol Neurotol*. 2014;35(1):136-147. doi:10.1097/MAO.0000000000000003
99. Pyykkö I, Zou J, Schrott-Fischer A, Glueckert R, Kinnunen P. An overview of nanoparticle based delivery for treatment of inner ear disorders. In: *Auditory and Vestibular Research Methods and Protocols*. ; 2016:363-415. doi:10.1007/978-1-4939-3615-1\_21
100. Lopez-Escamez JA, Batuecas-Caletrio A, Bisdorff A. Towards personalized medicine in Ménière's disease. *F1000Research*. 2018;7(0):1295. doi:10.12688/f1000research.14417.1
101. Sharon JD, Trevino C, Schubert MC, Carey JP. Treatment of Menière's Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2015. doi:10.1007/s11940-015-0341-x