



**FMUC** FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

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

**ANTÓNIO MANUEL DE VASCONCELOS CRAVEIRO**

## **REVISÃO DA DOENÇA DE MÉNIÈRE**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OTORRINOLARINGOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
**DOCTOR JOSÉ MANUEL FERREIRA ROMÃO**

Março 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## **REVISÃO DA DOENÇA DE MÉNIÈRE**

António Manuel de Vasconcelos Craveiro

Aluno do Mestrado Integrado em Medicina

Antoniocraveiro15@gmail.com

# Índice

Resumo - 4

Introdução - 6

Objetivos e métodos - 8

Epidemiologia - 9

Fisiopatologia - 11

Clínica - 23

Diagnóstico diferencial - 28

Diagnóstico - 35

Tratamento - 48

Conclusão - 63

Acrónimos - 65

Agradecimentos - 66

Bibliografia - 67

## Resumo

A Doença de Ménière (DM) é idiopática e caracteriza-se por crises vertiginosas, perda auditiva neurosensorial, acufenos e sensação de pressão auricular. Todos os doentes apresentam uma hidròpsia endolinfática (HE) criptogénica, mas assume-se que outros fatores (vasculares e/ou imunológicos e/ou infecciosos) são necessários para despoletar os sintomas. Quando a etiologia da HE é conhecida, fala-se de Síndrome de Ménière (SM). O diagnóstico da DM é clínico e de exclusão, de acordo com os critérios da *American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* (AAO-HNS). O tratamento inicial consiste num estilo de vida adequado e numa terapêutica farmacológica. Cerca de 10% dos doentes são refratários à terapia primária, tendo indicação para intervenção cirúrgica. A evolução natural da doença cursa com uma perda auditiva crescente e uma diminuição progressiva dos sintomas vestibulares. As diferentes terapias mostram-se eficazes no controlo destes últimos e parecem ter pouca influência sobre os primeiros.

**Palavras-chave:** Doença de Ménière, hidròpsia endolinfática, vertigens, perda auditiva.

## Abstract

Ménière's disease (MD) is an idiopathic condition that causes vertigo attacks, sensorineural hearing loss, tinnitus and a sensation of aural fullness. Every patient presents with a cryptogenic endolymphatic hydrops (EH), but it is assumed that other factors (vascular and/or immunological and/or infectious) will trigger the symptoms. When the etiology of the EH is known, it is designated as Ménière's Syndrome (MS). The diagnose of MD is clinical and of exclusion, according to the criteria of the *American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* (AAO-HNS). The

initial treatment consists in lifestyle adjustments and in a pharmacological therapy. 10% of the patients will not respond to these first measures and they are therefore candidates to a surgical procedure. The natural evolution of the disease leads to an increasing hearing loss and a progressive decline of the vestibular symptoms. The different treatments seem to be effective in the control of these last ones and have a little influence on the first ones.

**Keywords:** Ménière's disease, endolymphatic hydrops, vertigo, hearing loss

## Introdução

Em 1861, Prosper Ménière (figura 1), um fisiologista francês, descreveu uma síndrome consistindo em acúfenos, hipoacúsia e ataques vertiginosos [1]. Marcha incerta e queda, náuseas, vômitos e síncope podiam também estar associados. (Sabe-se hoje, que as patologias vestibulares não provocam síncope).



Figura 1 – Prosper Ménière

Cerca de 80 anos mais tarde, foi relatado que os pacientes apresentavam uma anormalidade no osso temporal, possível de detetar com uma análise *post mortem*, nomeadamente, uma hidrúpsia endolinfática (HE) [2, 3]. Com a descoberta de um marcador histológico, o conjunto de queixas passou a ser designado de Doença de Ménière (DM).

A DM refere-se à apresentação dos sintomas característicos com uma etiologia idiopática. Às 3 principais queixas referidas por Ménière, junta-se uma quarta, a sensação de pressão auricular [4]. A etiopatogenia não é completamente compreendida e, embora se admita que a HE está sempre presente nos doentes, não se sabe como surge e muitas pessoas com sinais de HE na análise *post mortem*, nunca apresentaram sintomas em vida. Fatores adicionais, que puderam ser vasculares, imunológicos, metabólicos ou infecciosos despoletaram os sintomas [5, 6]. Quando a causa da HE é conhecida, fala-se, atualmente, em Síndrome de Ménière (SM) [7].

O diagnóstico da patologia é de exclusão, não havendo um exame *Gold Standard*. As *guidelines* mais seguidas para realizar o diagnóstico são as publicadas em 1995, pela *American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* (AAO-HNS). Estas baseiam-se na clínica do paciente e na documentação da perda auditiva, através de uma audiometria tonal (a vocal pode também ser utilizada) [4].

O tratamento da DM começa pela combinação de alterações do estilo de vida e uma terapia medicamentosa, que permitem o controlo da doença em mais de 90% dos casos. Aos restantes pacientes podem ser oferecidos diferentes procedimentos cirúrgicos. Se necessária, a reabilitação vestibular pode trazer melhorias do equilíbrio. Quando o grau de hipoacusia o justifique, os doentes são candidatos a receber próteses auditivas [8].

A doença é crónica e embora os pacientes possam, geralmente, levar a cabo as actividades diárias normais, os ataques vertiginosos são em regra incapacitantes, obrigando ao repouso absoluto. Independentemente do maior ou menor sucesso dos tratamentos, a doença tende a estabilizar em alguns anos, com uma diminuição progressiva das crises vestibulares e uma crescente perda auditiva, que não regride e pode ser profunda [8, 9].

## **Objetivos e métodos**

Este texto pretende ser uma revisão do estado de arte da DM, abordando-se os pontos de interesse do ponto de vista médico: a epidemiologia, a fisiopatologia, a clínica, o diagnóstico diferencial (DD), o diagnóstico e o tratamento.

A pesquisa da literatura abrangeu o período compreendido entre Agosto de 2012 e Agosto de 2013. Outras revisões foram ainda requisitadas, publicadas fora deste período de tempo, de forma a ser possível, uma completa explanação dos aspetos inerentes à DM.

As revisões selecionadas foram obtidas nas bases de dados: PubMed; EMBASE; Google; the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

A pesquisa foi feita com os termos: „Meniere’s Disease“ e „Meniere’s Syndrome“. Os motores de busca estabeleceram as diferentes combinações automaticamente.

## Epidemiologia

Os dados epidemiológicos disponíveis sobre a DM são contraditórios. A explicação pode estar, em parte, numa variabilidade da incidência da doença entre diferentes grupos populacionais, mas a forma como os diferentes estudos sobre o assunto foram conduzidos, não deve ser desprezada. O uso de diferentes critérios de diagnóstico, o díspar tempo de *follow-up* das investigações, a forma como a recolha de dados é feita, por vezes, com recurso a inquéritos, constituem fatores de enviesamento. De facto, nenhuma das revisões analisadas apresenta um grau de evidência científica A.

Algumas investigações sugerem que os primeiros sintomas da DM se fazem sentir tipicamente entre os 40 e 60 anos de idade [10, 11]; outras revisões apontam para um início um pouco mais precoce, entre as quarta e quinta décadas de vida [12, 13]. A doença parece ser, essencialmente, uma patologia da meia-idade [14]. A sintomatologia na idade infantil está tipicamente associada com malformações congénitas [8].

A incidência e a prevalência relatadas da DM são também muito diversas. As primeiras estimativas do final da década de 70, início da década de 80, do século passado, apontaram para um número entre os 50 e os 350 por 100 000 habitantes, por ano [15]. Dados concretos avançaram com outras estatísticas. Um estudo japonês relatou uma incidência de 17 casos por 100 000 habitantes [16]; um outro sueco, apurou uma incidência de 46 por 100 000 [17]; na Finlândia, a doença afetará pelo menos cada 43 pessoas em 100 000 [18].

Assume-se que a DM é inicialmente unilateral. Uma determinada percentagem de doentes desenvolvem patologia bilateral, sendo que os relatos variam entre 2% e 78% [12, 13], com a maior parte dos estudos a apontar para uma taxa entre os 25% e os 35% [8]. No Japão, um estudo abrangente reportou bilateralidade de 9,1% no primeiro ano, com um aumento progressivo para 41,5% após 20 anos de doença [19]. Aparentemente,

um despoletar mais precoce da doença, está associado com uma maior probabilidade de desenvolver doença bilateral [20].

Embora a maior parte dos casos de DM pareça esporádica, uma predominância familiar da patologia tem sido relatada, consoante a revisão, entre 3% a 20% dos casos [21, 22]. Dados finlandeses avançaram, que 9,3% dos sujeitos afetados, tinham um familiar também com DM, podendo chegar este rácio até aos 23,4% [21]. Esta componente familiar parece estar associada a um maior desenvolvimento de patologia bilateral [19]. Quando a relação é de 1º grau (pais e irmãos), as manifestações parecem começar mais cedo e serem mais severas [8]. Outra investigação de base alargada, com 1245 pacientes, demonstrou também que existe uma predominância familiar estatisticamente significativa (8,4% dos doentes). A gravidade da doença nos casos familiares não foi, em qualquer aspecto, superior à dos casos esporádicos [22].

O género pode ter um papel secundário na condição, parecendo existir uma ligeira predominância de doentes do sexo feminino [8, 12, 13, 14, 23], embora não exista evidência sobre a alteração da severidade dos sintomas ou da idade da primeira manifestação dos mesmos [23].

Indivíduos caucasianos serão mais frequentemente afetados pela condição, que sujeitos de outras etnias [23].

## Fisiopatologia

O conjunto de sintomas característico da DM foi descrito pelo fisiologista, que lhe deu o seu próprio nome, há mais de 150 anos. A associação de sintomas vestibulares e cocleares levou Ménière a propor que a origem da patologia seria no ouvido interno e não no sistema nervoso central, como considerado até então [1]. A partir das experimentações em pombos de Flourens [24], Ménière teorizou que a lesão se situaria nos canais semicirculares [1].

Tal foi determinante para que em 1938, duas investigações independentes, uma levada a cabo por Hallpike e Carns [2], e a outra liderada por Yamakawa [3], relatassem uma HE (figura 2)

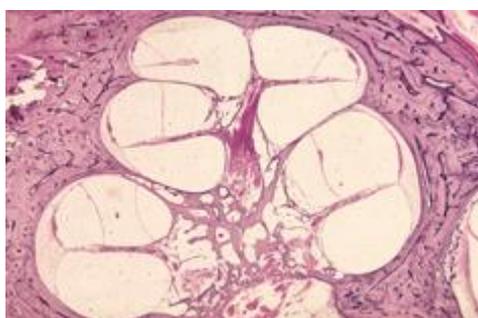


Figura 2 – Análise histológica de uma hidrósia endolinfática

nos doentes, através da análise histológica *post mortem* dos seus ossos temporais. Com a

descoberta deste marcador histológico, a síndrome passou a ser assumida como uma doença. Uma vez, que a HE foi a única anomalia descrita na altura, teorizou-se que a DM seria um transtorno labiríntico provocado por uma HE idiopática. Este pressuposto marcou, daí em diante e de forma inegável, toda a investigação sobre a patologia. Procurou-se descobrir a causa da HE, para assim prevenir ou tratar a DM. No entanto, novos dados foram surgindo e outras relações descobertas, de tal modo, que algumas teorias formuladas consideraram a HE como um aspecto secundário. Salientar ainda, que a causa dos ataques agudos foi, também ela, amplamente investigada.

## Anomalias estruturais e bioquímicas do ouvido interno

Várias teorias centraram-se apenas no ouvido interno, procurando uma explicação para a HE e os ataques agudos. Terá sentido começar por uma ideia, proposta na década de 1960, à altura extretamente popular, com repercussões até aos dias de hoje. A causa da HE seria um bloqueio ao nível do SE e/ou DE. A teoria foi elaborada com base em dois estudos, que demonstraram que a obliteração dos SE e DE em porquinhos da Índia causava uma HE [25, 26]. Este modelo animal foi o primeiro a ser considerado de confiança para a HE, na DM [5]. Cerca de uma década depois, estudos de microscopia electrónica de ossos temporais de pacientes *post mortem*, permitiram observar fibrose perisacular e hipoplasia ou atrofia do SE [27]. Novas investigações com porquinhos da Índia, nos mesmos moldes das já mencionadas, demonstraram que estes apresentavam alterações dos potenciais auditivos, depois da lesão induzida, mas não demonstravam sinais de distúrbios vestibulares. Os mesmos autores relataram alterações nos estereocílios, estria vascular e neurónios, principalmente do pólo apical, o que seria insuficiente para explicar a perda auditiva, embora fosse coincidente com as análises em ossos temporais de doentes. Só mais tarde, foi demonstrado que os porquinhos da Índia também apresentavam lesões no ligamento espiral, estereocílios e neurónios cocleares, que poderiam justificar a hipoacúsia [5]. A causa destas lesões é incerta, embora em baixo, a propósito da etiopatogenia dos ataques agudos, se apresentem explicações sugeridas, relacionadas com uma „intoxicação por potássio“. Outras dúvidas persistiram, nomeadamente, sobre o mecanismo que causaria a HE, após o bloqueio do SE e/ou DE. Tinha-se assumido que o bloqueio do fluxo de endolinfa neste último, a ligação entre a cóclea e o SE, seria a resposta [28]. Uma revisão de 1989, em cadáveres, demonstrou a existência de osteogénese, fibrose e tecido de granulação provocando a estenose do Triângulo de Trauttmann e região sacular [29]. Mas, valores deste fluxo endolinfático mostraram ser demasiado baixos para explicar o desenvolvimento da HE.

A ideia de que a HE seria o resultado de um aumento lento do volume da endolinfa, devido a um desequilíbrio entre a sua produção demasiado elevada (ao nível da estria vascular) e/ou a uma diminuição da sua absorção (feita nos SE e DE), era posta em causa [28]. Mais recentemente, foi demonstrado que a obliteração do DE resulta na alteração das funções de enzimas no ligamento espiral, o que provocaria a desregulação dos fluídos do ouvido interno. Destacar que estas alterações ocorreriam antes do aparecimento da HE e não depois, como antes teorizado [5].

Alguns investigadores defendem que o volume no labirinto ósseo do ouvido é relativamente constante. De relevância, seriam os gradientes osmóticos entre os compartimentos endolinfático e perilinfático, e as consequentes variações osmóticas e de volume entre estes. Existiria um fluxo constante de ião  $K^+$  da estria vascular para o espaço endolinfático, criando um gradiente osmótico. Esta troca iónica continuaria, por sua vez, com a perilinfa e desta, de novo, para a estria vascularis, constituindo um ciclo [28, 30]. Como já referido, este papel sugerido para o potássio, é melhor explicado a propósito dos ataques agudos.

Outros dados sugerem que o distúrbio do volume endolinfático pode conduzir a um fluxo, mas em direção ao ápex coclear, quando se trata de uma redução de fluído, ou em direção à base, quando se trata de um aumento [28]. As considerações sobre possíveis anomalias estruturais e iónicas continuam alvo de grande investigação.

Grandes revisões sobre a análise *post mortem* de ossos temporais de pacientes, que cumprem os critérios diagnósticos da AAO-HNS de 1995 [4], indicam que todos estes apresentam HE, o que pareceria indicar, que o marcador histológico é de facto a causa da DM. No entanto, estas revisões demonstraram, que muitos outros sujeitos têm HE, aquando da autópsia, sem terem apresentado os sintomas caraterísticos da doença em vida, ou sequer, uma perda auditiva marcada [5, 6]. Tanto em cadáveres de doentes,

como de controlos saudáveis em vida, os indícios de HE mostram-se, por vezes, muito severos. As membranas dilatadas expandiram-se até aos limites do confinamento ósseo da cóclea ou do vestíbulo. Tal sugere que a HE, deve ter sido progressiva em algum momento [5].

Achados histopatológicos demonstraram que a HE atinge quase sempre a cóclea. Em seguida, as estruturas mais afetadas são SE, depois o utrículo e, por fim, os canais semicirculares [6, 30].

Em 2008, foi afirmado que os modelos animais com porquinhos da Índia e outros roedores para a HE, não são adequados para estabelecer um paralelismo com os humanos, pois a obliteração cirúrgica do SE em mamíferos “superiores”, gatos e macacos, não provocou nestes uma HE [31].

A explicação mais frequentemente apresentada para os ataques agudos está relacionada com a HE. Esta foi sugerida pela primeira vez nos anos 60 e denominada de teoria da rotura. Na altura, teorizou-se que o aumento progressivo e lento da hidrósia, levaria a microroturas membranares, provavelmente ao nível do SE. Tal resultaria na libertação de endolinfa para o espaço perilinfático [8, 28, 32].

A endolinfa tem uma composição iónica semelhante à do espaço intracelular, com concentrações de  $K^+$  de 150 mmol/L e de  $Na^+$  de 15 mmol/L. O espaço perilinfático, onde se encontram os órgãos vestibulares e os nervos, apresenta uma composição semelhante ao líquido cérebro espinhal/líquido extracelular, com concentrações de  $K^+$  de 8mmol/L e de  $Na^+$  de 143 mmol/L. O potencial de ação das células ciliadas é fisiologicamente despoletado pelo  $K^+$  [30]. Assim, a perfusão do espaço perilinfático com endolinfa provocaria uma neurotoxicidade excitatória, com a despolarização anómala das células ciliadas cocleares e vestibulares, provocando uma perda aguda de função [30]. Quando a pressão nos dois compartimentos fosse igual, a rotura selaria.

Bombas iónicas restaurariam o gradiente prévio e, conseqüentemente, a função vestibular [8, 32]. De frisar, que a repetição destes traumatismos iónicos explicaria as lesões celulares irreversíveis, acima referidas [8]. Mais tarde, foi sugerido que a rotura poderia não ser completa, tão abrupta, mas sim uma difusão contínua. Outros especialistas defendem que uma anomalia dos transportadores, provoca um excesso de potássio na perilinfa [28]. O estudo *post mortem* de ossos temporais reportou outra forte evidência contra a teoria da rotura. Alguns dos sujeitos que têm HE, mas nunca sofreram dos sintomas característicos da doença em vida, apresentaram também sinais de roturas membranares [5].

Como se constata, presentemente a regulação do volume endolinfático (e do perilinfático) no ouvido interno não é completamente compreendida. Contribui para tal, o facto de a HE só poder ser confirmada histologicamente e *post mortem*. Um estudo dinâmico ao longo do tempo, não é ainda possível. Com o avanço imagiológico, com destaque para a Ressonância Magnética Nuclear (RMN), pensa-se que, em breve, esta análise quantitativa e qualitativa será levada a cabo [28].

### **Hereditariedade e predisposição genética**

Como referido acima na „Epidemiologia“, estudos demonstram que a DM parece ter diferentes incidências e prevalências consoante os grupos populacionais avaliados. Os dados sugerem também uma predominância familiar, bem como no sexo feminino e nos caucasianos. Aparentemente, variabilidades genéticas específicas, como mutações e polimorfismos, poderiam desempenhar um papel no despoletar da patologia. Várias investigações têm tentando confirmar esta suposição:

1. Um Polimorfismo (rs1805127) no gene KCNE1, ligado aos canais de potássio, foi associado com a DM em casos esporádicos ( $p < 0.01$ ), mas não em familiares.

Variações (c.259T \_ C; p.Trp87Arg) do mesmo gene são provavelmente lesivas para a proteína codificada [33].

2. Uma sobreregulação da proteína *cochlin*, codificada pelo gene COHC, parece ocorrer nas membranas basais dos órgãos vestibulares de sujeitos com DM, contribuindo para a disfunção da homeostasia do ouvido interno. Em adição, observa-se uma marcada redução da presença de colagénio IV e Laminina-  $\beta$ 2 [34].
3. O polimorfismo rs3736309 da variante alélica G do gene AQP5 parece reduzir o risco de sofrer de DM. Este gene codifica a proteína aquaporina 5, que intervém na regulação do fluxo de água e de sangue no ouvido interno [35].
4. O polimorfismo *Cav1* (rs3840634) foi associado a um risco mais elevado de desenvolver DM. *Cav1* é uma proteína, que liga colesterol, estando envolvida no metabolismo das membranas celulares [36].
5. Variações alélicas do gene TLR10 parecem também desempenhar um papel. O alelo C e o genótipo CC rs11096955 serão protetores contra a DM, mostrando-se mais incomuns em pacientes, que nos controlos. O genótipo em causa aparenta ainda atuar como um factor que melhora o prognóstico, uma vez, que é mais frequente em pacientes com doença unilateral e em doentes que apresentam uma perda auditiva mais lenta [37].
6. O alelo HLA-DRB1\*1101 e o grupo alélico HLA-DRB1\*11 parecem causar um aumento da susceptibilidade para desenvolver doença bilateral, na população sul europeia [38].
7. O genótipo PTPN22 1858C/T aparenta propiciar o despoletar de uma doença bilateral na população espanhola [39].

As relações genéticas estudadas são escolhidas com base em suposições prévias. Daí se explica, que uma considerável parte dos estudos se ocupe do genótipo dos

intervenientes na homeostasia linfática do ouvido interno (primeiros 4 exemplos dados). Outros mecanismos, alvos de grande pesquisa, são os relacionados com a resposta imunológica (últimos 3 exemplos), uma vez, que existem evidências, que esta pode desempenhar um papel importante na DM, como se explica mais à frente.

O facto das revisões resultarem de extrapolações prévias, explica ainda, que possíveis relações entre a DM e determinadas variabilidades genéticas tenham sido negadas, exemplos das variações dos genes AQP2 , KCNE3 , HCFC1 , COCH , e ADD1 [33]; as variáveis funcionais dos genes MIF, INFG e TFNA [40]; o polimorfismo promotor 1364A/C do gene Aquaporin 5 [41].

Embora pareça evidente a influência da componente genética na fisiopatologia da DM, a compreensão actual do assunto é ainda limitada. Uma continuação da investigação neste sentido será com certeza importante para melhor perceber a etiopatogenia da condição.

## **Autoimunidade**

Os mecanismos imunológicos parecem também intervir na fisiopatologia da DM:

1. A imunização de porquinhos da Índia com colagénio bovino nativo do tipo II (o colagénio tipo II faz parte da constituição de várias estruturas do ouvido interno) induz HE [42]. Valores elevados de anticorpos anticolagénio II foram também reportados com elevadas percentagens em pacientes [43], podendo provocar alterações da microvasculatura;
2. Antígenos do ouvido interno de diferentes pesos moleculares podem ser determinantes na indução de HE em porquinhos da Índia. Uma proteína 68 kD da família das *heat shock protein 70* (HSP 70) pode provocar uma reacção inflamatória no ouvido interno e provocar disfunção coclear [43];

3. Vários artigos publicados advogam um aumento da número de complexos autoimunes entre 21% a 96% dos doentes. Estes depositar-se-iam no ouvido interno produzindo uma inflamação e alterando as funções do SE [44];
4. Pacientes com DM têm uma prevalência elevada de doenças autoimunes sistémicas, nomeadamente Artrite Reumatóide, Lupus Eritematoso Sistémico e Espondilite Anquilosante [45].
5. Como referido atrás, variações das codificações genéticas de certas proteínas, envolvidas no mecanismo imunológico, podem levar a uma maior predisposição para a patologia.

Outras investigações foram levadas a cabo, dando origem a dados sem evidência científica ou a resultados contraditórios. Nestes casos, inclui-se o possível papel dos linfócitos dos vários tipos – os linfócitos B estariam relacionados com a perda auditiva e os linfócitos T CD8+ com as vertigens, estudo com *p value* muito elevado [46]; as conexões da doença com TNF- $\alpha$ , ANA, anticorpos antifosfolipídicos e VSE foram também estudadas sem conclusões assinaláveis [43]. A suposta associação entre a DM e várias alergias, do foro respiratório e alimentares, foi pesquisada, mas não comprovada. A não existência de evidência científica sobre os efeitos positivos de uma imunoterapia e/ou restrição dos alimentos que causam alergia, leva também a uma falta de credibilidade sobre esta hipótese [30, 46].

Mais uma vez, frisa-se que muitos dos estudos usam roedores (animais „inferiores“), que afinal podem ser inadequados como modelo para a DM [31].

Como explicado, o SE parece ser uma estrutura determinante para o desenvolvimento da HE. Ele é também considerado o local da resposta autoimune do ouvido interno, o que poderia igualmente ser outro indício a favor da influência imunológica sobre a fisiopatologia da DM [30].

Estudos sobre esta possível influência imunológica na etiopatogenia da DM remetem muitas vezes para outra patologia – a Doença Autoimune do Ouvido Interno (DAOI) [43]. Os sintomas desta última são em grande parte sobreponíveis com os da primeira, mas assume-me que a doença responde à toma oral de corticosteróides (ver „Diagnóstico Diferencial“) [48]. De facto, alguns pacientes apresentam um quadro clínico, que se traduz numa certa sobreposição entre as duas condições.

### **Etiologia viral**

O mecanismo pelo qual certos vírus despoletariam a DM não é claro, mas a presença de concentrações elevadas de anticorpos IgG contra o herpes simplex vírus (HSV) foram demonstradas na perilinfa de sujeitos com DM, a partir de amostras recolhidas no decorrer de uma vestibulotomia terapêutica [48]. Doentes com DM de ativação de longa duração, aparentam ter maiores concentrações de IgE contra HSV-1 e/ou HSV-2 e/ou Epstein-Barr Vírus e/ou Citomegalovírus [49]. Outra investigação deparou-se com elevados números de IgG contra adenovírus (ADV) e varicela-zoster vírus (VZV) em pacientes, quando comparados com um grupo controlo [50]. No entanto, uma quarta revisão, não encontrou DNA dos 3 vírus suspeitos, em amostras da endolinfa de pacientes sujeitos a uma extração parcial do SE [51].

A possibilidade de a DM ter etiopatogenia viral continua em aberto, pois a maioria parte dos estudos sobre o assunto não apresenta evidência científica, como é o caso dos 4 exemplos apresentados. Nenhum foi feito com grupos randomizados e alguns analisaram um número muito restrito de pacientes.

### **Causa vascular**

Hallpike e Carns foram os primeiros a sugerir, que os ataques vertiginosos na DM teriam uma origem isquêmica [2]. A possibilidade de uma etiopatogenia vascular viria a ser falada de novo, essencialmente com base em dados epidemiológicos: a enxaqueca teria uma incidência anormalmente elevada em pacientes com DM [6, 8], ou seja, um número elevado de sujeitos apresentaria os critérios necessários para o diagnóstico das duas patologias. A percentagem concreta da comorbilidade varia consoante o estudo, podendo ir até cerca de 56% [20]. Uma revisão proposta para analisar esta possível relação, não encontrou qualquer diferença estatística significativa na incidência de enxaqueca, entre pacientes com DM e a população geral (os critérios diagnósticos usados para a enxaqueca foram os da International Headache Association - IHS) [45]. Uma revisão reportou que doentes com doença bilateral sofrem mais frequentemente de enxaqueca, que pacientes com apenas um ouvido atingido [20]. A ocorrência de enxaqueca parece ainda estar relacionada com sintomas da DM mais severos e um despoletar destes, em idade mais jovem [21]. Mais uma vez, uma evidência científica A/B, que confirme ou negue esta relação, não foi encontrada. Por exemplo, a recolha dos dados é feita, frequentemente, por inquéritos telefónicos ou análise de processos.

Os defensores desta teoria propõem, que estes doentes têm uma anomalia vascular comum à DM e à Enxaqueca [8, 30]. Foi proposto que um vasospasmo e/ou uma anomalia dos canais iónicos estariam na origem de ataques isquémicos. Já foi demonstrado, que a HE interfere com a autoregulação da circulação sanguínea no ouvido interno, o que amplificaria qualquer disfunção resultante de uma doença cerebrovascular. A enxaqueca é uma doença sistémica, cuja fisiopatologia não é completamente compreendida, mas que se sabe estar relacionada com mudanças do fluxo sanguíneo cerebral e canalopatias neurais. Assim, uma disfunção da perfusão cerebral, na presença de HE, despoletaria os sintomas da DM. Esta teoria poderia ser

considerada para outras doenças, que também são fatores de risco para uma doença cerebrovascular e podem despoletar o conjunto de queixas característico da DM, casos da Sífilis, Doença de Lyme e Doenças Autoimunes. Esta relação seria concordante com a baixa incidência de DM em sujeitos jovens, que aumenta com o envelhecimento, paralelamente ao agravamento dos fatores de risco cardiovascular [6].

Modelos animais apenas com obstrução venosa da circulação sanguínea no ouvido interno não desenvolvem os sintomas da DM. A HE por si só também não causa os sintomas, como já referido. No entanto, cobaias com HE e obstrução venosa demonstraram sinais vestibulares e auditivos [6].

As teorias aqui expostas são as mais referidas para explicar a etiopatogenia da DM.

Várias outras condições podem provocar o quadro patológico característico da DM, constituindo um DD. O progresso da medicina baseado em novos dados epidemiológicos, no desenvolvimento de melhores meios de diagnóstico e critérios mais precisos, levou a que propostas de fisiopatologias (no passado), sejam atualmente consideradas DD da DM. É o caso da otosífilis [8].

Quando uma clínica característica está associada a uma HE de causa conhecida, ou seja, uma HE secundária, a patologia é classificada como SM e não DM. São exemplos as malformações congénitas e os traumatismos [7].

As *guidelines* permitem, por vezes, um diagnóstico simultâneo de DM e de outra patologia. Tal, leva a uma certa sobreposição entre as teorias sobre a patofisiologia e os DD. Os critérios de diagnóstico da AAO-HNS para a DM, estipulam que esta, deve ser um diagnóstico de exclusão [4].

A DM continua a ser idiopática. Reconhece-se que todos os doentes apresentam uma HE, também ela idiopática, uma HE primária, que, aparentemente, por si só, não é

patológica. Outros factores, que poderão ser vasculares, imunológicos, metabólicos, infecciosos, parecem despoletar a doença.

## Clínica

A DM tem a sua origem no ouvido interno e cursa, caracteristicamente, com hipoacúsia, ataques vertiginosos, acufenos e sensação de plenitude auricular. Os doentes reportam ainda outros sintomas e a evolução da doença é variável.

A DM é uma patologia crónica, na qual se podem distinguir duas fases: as crises vertiginosas e os intervalos livres entre estas. As primeiras correspondem a vertigens, acompanhadas ou não do agravamento de outros sintomas principais, hipoacúsia e/ou acufenos e/ou sensação de pressão auricular. Os intervalos caracterizam-se por ausência de vertigens e por uma estabilização das outras queixas [30].

As vertigens da DM são rotatórias, de instalação súbita, espontânea. Manifestam-se na forma de ataques que duram desde alguns minutos, até várias horas. Durante um episódio, nistagmos estão sempre presente (cuja caracterização é inespecífica), acompanhados de náuseas e vômitos. Sintomas vestibulares podem permanecer durante alguns dias [4, 8, 30]. Os pacientes podem referir, associados aos ataques, suores frios, tremor, palpitações, ansiedade, medo e diarreia. A perda de consciência não se verifica. Após as crises, os pacientes experimentam frequentemente um período de fadiga/exaustão, que os leva a longas horas de sono. Estas fases agudas são frequentemente precedidas por uma aura com sintomas (tabela 1), que variam consoante cada doente, mas são relativamente constantes, num mesmo sujeito. Os pacientes conseguem muitas vezes pressentir que terão um ataque e assim, tomar medidas para o minimizar/evitar, retirando-se para uma situação mais familiar e confortável [9]. Os ataques vertiginosos podem ser extremamente incapacitantes, interferindo com as atividades normais da vida diária. Vários fatores parecem contribuir para despoletar as crises, exemplos do stress e de uma elevada ingestão de sal (ver „Tratamento“) [8, 9].

**Tabela 1. Adaptada [9]**

**Sintomas associados à aura dos ataques vertiginosos**

- Distúrbios do equilíbrio
- Tonturas
- Cefaleias, aumento da pressão aurál
- Aumento da hipoacúsia e/ou dos acufenos
- Sensibilidade sonora
- Ansiedade inespecífica

A perda auditiva associada à DM é de percepção/neurosensorial. Esta deve ser sempre confirmada através de uma audiometria tonal, pois, muitas vezes, os doentes apresentam uma capacidade auditiva normal, mas a sensação de pressão auricular e os acufenos perturbam a sua capacidade de discriminação verbal, levando-os a pensar, que a sua audição se encontrada afetada [4]. A hipoacúsia é, geralmente, mas não obrigatoriamente, flutuante e de início apenas para baixas frequências ou em combinação com perdas de altas frequências, com audição normal nas frequências médias. Com a evolução da patologia, há uma tendência para o agravamento e extensão a todas as frequências [4, 8, 30].

Acufenos e/ou sensação de plenitude aurál têm estar presentes no ouvido afectado, segundo os critérios de diagnóstico da AAO-HNS [4]. As flutuações auditivas estão, normalmente, associadas com uma intensa aura de pressão no ouvido afectado. Os acufenos são caracteristicamente de baixa frequência e podem estar associados a distorção auditiva [8]. Dados baseados num inquérito a 183 pacientes de longa duração (média de 18 anos) finlandeses, demonstraram que os acufenos afetam o humor e a condição psicológica. O sintoma parece relacionado com um aumento da ansiedade, de distúrbios do sono e de depressão. Os doentes reportam ainda dificuldades acrescidas para a compreensão oral e o relacionamento verbal [52].

As manifestações da DM nos intervalos livres variam muito consoante cada paciente. A hipoacúsia está claro presente, uma vez, que é irreversível (embora possa flutuar com os

ataques, é progressiva com a evolução da doença). Os acúfenos e a sensação de pressão auricular podem-se manter após as vertigens terem cessado, por tempo indeterminado. Instabilidade e sensação de latero-pulsão para o lado doente são sintomas frequentemente reportados [30].

A evolução da DM e a apresentação clínicas são distintas consoante o paciente. Determinados doentes têm acentuadas hipoacúsia e flutuação auditiva, com poucas manifestações vestibulares; outros apresentam vertigens fortes e ligeira perda auditiva ou experimentam vários ataques vertiginosos, até se verificar uma perda auditiva. Aproximadamente, dois terços dos pacientes experimentam fases de ataques vertiginosos, enquanto o outro terço tem ataques esporádicos. De notar ainda que os ataques vertiginosos podem espaçar-se por dias, semanas, meses ou até anos [8].

Devido a esta grande diversidade de quadros clínicos, algumas formas clínicas são a princípio incompletas, não cumprindo os critérios de diagnóstico da patologia (ver „Diagnóstico“). O paciente pode experimentar vários ataques vertiginosos, até que uma perda auditiva significativa, associada a acúfenos, seja mensurável [53] ou apresentar uma hipoacúsia unilateral para baixas frequências, anos antes de sofrer uma crise vestibular [31].

A DM é habitualmente reconhecida como unilateral, pelo menos inicialmente. Em muitos casos, acaba por se tornar bilateral. O doente costuma conseguir determinar qual o ouvido doente (ou mais afetado); a audiometria permite confirmá-lo [30].

A DM caracteriza-se por uma estabilização dos sintomas, com a evolução natural da patologia ao longo dos anos. A frequência dos episódios vertiginosos tem tendência a diminuir, bem como a sua severidade; em 60 a 80% dos casos deixam de se verificar após 2 a 8 anos [12, 13]. Pacientes com doença unilateral parecem deixar de sofrer crises agudas 2 anos mais cedo, que doentes com patologia nos 2 ouvidos [45]. A

função vestibular, como um todo, vai-se deteriorando. Um exame vestibular ao ouvido (mais) afectado, numa fase avançada da doença, demonstra uma diminuição (marcada) da função. No entanto, excluindo os períodos com crises agudas, o sistema nervoso parece capaz de compensar a disfunção, pelo que os pacientes, normalmente, não reportam muitos problemas relacionados com uma perda de equilíbrio [30].

A hipoacúsia agrava-se ao longo do tempo e, quando estabiliza, é grave a moderada, sendo, por vezes, considerada como surdez profunda [8, 30]. Quanto aos acufenos e à pressão aural, sua severidade pode aumentar e depois manter-se constante. Estes dois sintomas também podem deixar de se manifestar.

Por vezes, recorre-se ao termo DM tardia, para descrever a fase posterior à estabilização da patologia. A designação relaciona-se mais com o quadro clínico, do que com um ponto no tempo. As crises vertiginosas já não se verificam e outros sintomas vestibulares são atenuados ou inexistentes. Os sintomas cocleares terão atingido a severidade máxima (ou quase) e serão relativamente constantes [9].

A vertente psicológica adquire, por vezes, uma grande relevância na DM. Muitos doentes referem sentir ansiedade, preocupação, medo e raiva [9]. Quando a condição leva os pacientes a fazer várias alterações e adaptações à sua vida diária, a saúde mental destes pode ser muita afetada, tornando o acompanhamento psicológico recomendado.

Uma evolução de grande duração, ataques vertiginosos frequentes e severos, bem como uma perda auditiva profunda assumem, neste caso, um especial protagonismo. Um estudo demonstrou, que pacientes com uma doença refractária ao tratamento médico (candidatos a cirurgia) e com uma perda bilateral da audição severa, apresentam taxas de neurose e depressão muito elevadas – 40% e 60%, respetivamente. Os resultados também demonstraram, que as melhorias clínicas reportadas, eram superiores em pacientes sem as perturbações psiquiátricas referidas [54].

Na DM, dois quadros clínicos específicos são frequentemente relatados – a síndrome de Lermoyez e as crises otolíticas de Tumarkin.

A síndrome de Lermoyez pode ser considerada como um subtipo da DM. Esta caracteriza-se pela presença das queixas habituais de hipoacúsia, tinnitus e/ou aura de pressão acentuados, que melhoram com um ataque vertiginoso [55]. A melhoria dos outros sintomas pode-se manifestar inclusive durante as vertigens, tardando no máximo algumas horas [56]. A variante de Lermoyez foi já descrita em pacientes com doença uni- e bilateral [57].

As crises otolíticas de Tumarkin, como o nome indica, são uma disfunção otolítica, que provoca episódios agudos, nomeadamente, ataques de queda (do inglês „Drop attacks“) [58]. Verificam-se em pacientes com patologias vestibulares severas, mais comumente DM. Sintomas autonómicos ou neurológicos não estão associados. Estes episódios correspondem a perdas de equilíbrio súbitas, levando a quedas, sem aura ou perda de consciência, não estando relacionados com os episódios agudos vertiginosos. Os pacientes conseguem, normalmente, levantar-se rapidamente. Um estudo apontou que cerca de 30% dos afectados sofrem estas crises pelo menos uma vez, e que, a verificar-se vários ataques, estes têm tendência a ocorrer como que em série, em períodos de tempo inferiores a 1 ano, não se voltando a verificar depois [59]. Durante este período de tempo, os doentes apresentam um agravamento do seu estado geral. A *Vestibular Disorders Association* (VDA) defende que estas crises são mais frequentes em fases avançadas da doença [9].

## **Diagnóstico diferencial**

Inúmeras doenças podem, teoricamente, constituir um DD da DM. Uma conclusão definitiva é por vezes difícil. Algumas das patologias apontadas, caracteristicamente, como DD, podem não estar associadas a uma hipoacúsia, mas este sintoma pode-se tornar mensurável na DM, apenas após vários ataques vertiginosos. Outros DD apresentam uma sobreposição com as causas que, teoricamente, podem despoletar a própria DM, na presença de HE, ou causar esta última.

### **Enxaqueca**

A Enxaqueca Vestibular ou Enxaqueca associada a Vertigens deve ser sempre considerada como DD, especialmente, em doentes com história prévia ou em pacientes jovens com as primeiras manifestações sintomáticas. A Enxaqueca apresenta uma prevalência na população que ronda os 3-5%, sendo muito mais comum do que a DM [8].

Estes pacientes apresentam sintomas característicos das Enxaquecas – cefaleias, fotofobia, fonofobia, visão dupla –, associados a queixas auditivas e vestibulares [60]. Um quadro vertiginoso, com náuseas e vômitos, está, por vezes, presente [30]. As próprias vertigens podem fazer parte da aura ou ocorrer simultaneamente com as cefaleias [8].

Estes doentes respondem mal à terapêutica da DM e melhoram habitualmente com o tratamento dirigido para a Enxaqueca, que reduz a severidade e a frequência dos ataques [8, 60].

### **Vertigem Posicional Paroxística Benigna (VPPB)**

A VPPB é também uma doença do ouvido interno e é considerada a causa mais comum de queixas vertiginosas. Caracteriza-se por vertigens posicionais, ou seja, desencadeadas por mudanças de posição da cabeça, que duram entre segundos a minutos. Associam-se náuseas e vômitos, distúrbios visuais (devido ao nistagmo associado) e dificuldade de concentração. O nistagmo associado descreve-se como rotatório, com componente horizontal para o lado afectado, mantendo-se apenas entre 30 segundos a 1 minuto. A patologia não está associada a uma perda auditiva [61].

O diagnóstico e o tratamento da VPPB baseiam-se em manobras de mobilização do paciente [30].

### **Doenças autoimunes (DAOI, Esclerose Múltipla (EM), Síndrome de Cogan)**

A DAOI consiste numa perda auditiva neurosensorial, que responde ao tratamento sistémico com corticosteróides [43, 47]. A hipoacúsia associada, é descrita como progressiva, bilateral, assimétrica e flutuante. Por vezes, verificam-se vertigens e outros sintomas vestibulares. Considera-se que a patologia pode ser primária, localizada no ouvido interno, ou secundária, quando ocorre na presença de doenças autoimunes sistémicas [47].

Elevadas doses de corticosteróides sistémicos são o tratamento recomendado. A administração no ouvido médio, via trastimpânica, não é recomendada. A utilização de outros imunossuppressores, como Etanercept, parece promissora. A plasmaferese é considerada uma medida de último recurso [47].

A EM pode cursar com sintomas semelhantes aos da DM. No entanto, os pacientes costumam apresentar um nistagmo mais severo e duradouro, bem como, outros sintomas neurológicos associados [8]. Uma RMN demonstra a presença de lesões da

substância branca (mielinizada) e marcadores bioquímicos podem ser medidos no líquido cefalorraquidiano [30].

O Síndrome de Cogan é uma inflamação crónica idiopática (por vezes, denominada autoimune e/ou reumática), que ocorre predominantemente em adultos jovens (3º e 4º décadas de vida) de raça branca. Caracteriza-se por uma perda auditiva bilateral, sintomas vestibulares e manifestações oculares (outros sintomas podem ocorrer). Existe a possibilidade de a patologia evoluir para uma vasculite sistémica [62]. Se as primeiras manifestações da doença forem apenas vestibuloauditivas (cerca de 30%) e/ou as queixas oculares sejam atribuídas a outra causa (exemplo de uma conjuntivite), a DM pode ser considerada como DD [30, 62].

Relacionar os vários sintomas, estabelecendo um diagnóstico precoce, de forma a iniciar o tratamento adequado é determinante para evitar uma surdez profunda. Caso esta não seja evitada, um implante coclear torna-se na opção terapêutica restante. Os sintomas oculares são menos alarmantes; de qualquer maneira, os doentes devem ser observados numa consulta de oftalmologia [30, 62].

A terapia recorre a corticoides e/ou outros imunossupressores, nomeadamente, o Metotrexato e a Ciclofosfamida [30, 62].

### **Infecções (labirintite/neurite vestibular, otosífilis, Doença de Lyme, Parotidite)**

Vários quadros infecciosos podem ocorrer com os sintomas característicos da DM.

Labirintite é a inflamação do labirinto, afectando a parte vestibular e a parte auditiva. Quando a inflamação atinge apenas a parte vestibular do 8º nervo craniano fala-se em neurite vestibular. A causa destas patologias é, geralmente, vírica (herpes vírus, influenza, rubela, por exemplo), mas pode também ser bacteriológica. Como tal, os

doentes têm uma história adicional de inflamação das vias respiratórias e/ou das tonsilas e/ou da garganta, coincidente no tempo ou imediatamente anterior aos sintomas vestibuloauditivos. Não existem exames diagnósticos específicos para estas patologias. Testes de avaliação auditiva e vestibular podem ser pedidos. Os sintomas da neurite vestibular podem ter ligeira intensidade ou serem severos, indo de uma tontura subtil, até vertigens violentas. Quando estas últimas ocorrem, os doentes experimentam náuseas, vômitos e desequilíbrio. Visão desfocada (devido ao nistagmo) e de concentração podem ser reportados [30, 63]. A labirintite pode causar os mesmos sintomas e ainda acufenos e perda auditiva. Após o episódio agudo vertiginoso, os pacientes melhoram gradualmente, embora alguns sintomas possam persistir, em casos de danos permanentes das estruturas, decorrentes da inflamação [4, 63].

A Sífilis é causada por uma espiroqueta gram negativa, o *Treponema pallidum pallidum*. A transmissão ocorre por via sexual ou congénita.

Esta infeção caracteriza-se por 3 fases: primária, secundária e terciária. Depois do estágio inicial, a ocorrência de Otosífilis é comum. Estes doentes podem sofrer vertigens episódicas e perda auditiva, que, eventualmente, poderiam mimetizar a DM [4]. No entanto, a evolução da otosífilis é mais agressiva, com uma surdez bilateral profunda e a existência de Sinal de Hennebert (que só se encontra em cerca de 1/3 dos pacientes com DM de longa duração). Outros sintomas característicos provocadas pela Sífilis facilitam o DD com DM: o estágio inicial da Sífilis caracteriza-se por uma lesão ulcerosa na zona do contacto sexual; a otosífilis associa-se, frequentemente, a uma queratite intersticial [30].

Uma história clínica cuidada, em conjunto com um exame serológico adequado (pesquisa do treponema por imunofluorescência FTA-ABS é mais específico do que o VDRL) permitem obter um correto diagnóstico [8, 30].

A Doença de Lyme é também uma infecção sistémica, provocada por uma Espiroqueta, a *Borrelia burgdoferi*. A transmissão dá-se por picada de carraça. Esta patologia também se caracteriza por 3 estádios: eritema migratório, infecção disseminada precoce e infecção disseminada tardia.

Em fases avançadas, a condição pode atingir o ouvido interno e cursar com queixas vestibulares e perda auditiva. Uma boa anamnese permitirá excluir o diagnóstico de DM. Testes serológicos também estão disponíveis [8, 30].

A Parotidite pode causar um HE pós-infecciosa [4]. Embora, se verifique uma perda auditiva aquando da infecção, episódios vertiginosos começariam meses ou anos mais tarde. Nestes casos de SM, uma história clínica cuidada é determinante para concluir que a HE é secundária.

### **Tumores (Tumores do Saco Endolinfático, Neurinomas do Acústico e Meningiomas)**

As neoplasias, que podem provocar sintomas vestibulares e auditivos, semelhantes aos da DM, verificam-se no ouvido interno ou na sua proximidade. A nível do angulo pontocerebeloso localizam-se Neurinomas e Meningiomas; no ápex petrosos desenvolvem-se Granulomas do Colesterol e Tumores Epidermóides [30]. Tumores do SE são outro DD [32].

O quadro clínico provocado pelos tumores descritos cursa frequentemente com sintomas vestibulares e perda auditiva, que é maioritariamente unilateral (lado da neoplasia) [8]. Outros sintomas verificam-se normalmente, como nevralgias do trigémio, parestesias e/ou parésias faciais, ataxias e hipertensão intracraniana [30].

Para além, de a sintomatologia dificilmente corresponder aos critérios de diagnóstico da DM, uma Ressonância Magnética Nuclear (RMN) permite observar estes tumores [8, 32].

### **Acidentes vasculares do ouvido interno e ataques isquémicos transitórios (AIT)**

Perturbações do fluxo sanguíneo no território vértebro-basilar originam episódios vertiginosos recorrentes. Sintomas cocleares ocorrem, quando a circulação da zona em vestibulococlear é afetada ou existe compressão (vascular ou por edema) do VIII par craniano (30).

Por exemplo, um AIT da artéria labiríntica pode causar sintomas que mimetizem um ataque agudo característico da DM. No entanto, os AIT's têm tipicamente uma duração inferior aos episódios de Ménière. Estes doentes raramente experimentam sintomas vestibulares e cocleares em simultâneo; AIT's não provocam acufenos persistentes e hipoacúsia objetiva [8].

Uma obstrução arterial total provoca um início súbito e uma evolução muito rápida dos sintomas, incomum da DM [8].

### **Fístula perilinfática e deiscência do canal semicircular superior**

As fístulas perilinfáticas ocorrem ao nível das janelas oval ou redonda. Traumatismos (essencialmente), mudanças severas de pressão e infeções são causas apontadas para a sua formação. Por vezes, são congénitas ou mais raramente espontâneas. Estas anomalias estruturais podem cursar com vertigens, hipoacúsia, acufenos e sensação de pressão auricular, bem como com outros sintomas neurovegetativos – desequilíbrio, náuseas e vômitos, por exemplo [64].

A deiscência do canal semicircular superior provoca vertigens e oscilópsia, desencadeados por ruídos ou mudanças das pressões do ouvido interno e/ou intracraniana. As manifestações auditivas divergem: autofonia, hiperacúsia aérea e hipoacúsia de condução podem ocorrer [65].

O diagnóstico é feito recorrendo a exames complementares, como a TAC e a RMN. A exploração cirúrgica não costuma ser necessária [30].

### **Outras causas**

Inúmeras outras causas podem provocar sintomas, que correspondem aos da DM, com ou sem HE.

Na origem do SM podem estar traumatismos e/ou cirurgias do crânio e/ou ouvido [7].

Meningites manifestam-se igualmente com sintomas vestibulares e auditivos, tal como uma compressão vascular do 8º par craniano. Outras patologias sistémicas podem originar queixas semelhantes, como são os casos da diabetes, das patologias tiroideias e da anemia severa [8].

## Diagnóstico

A DM é considerada uma doença idiopática e não existe um exame complementar *Gold Standard* para o seu diagnóstico. No entanto, assume-se que todos os doentes apresentam uma HE primária e que esta pode apenas ser confirmada com uma análise *post mortem* do osso temporal [4, 8, 30].

Em 1972, a AAO-HNS estabeleceu critérios precisos para o diagnóstico da doença [66]. Estes foram revistos em 1985 [67] e, por último, em 1995 [4]. Segundo estes últimos, 4 graus de possibilidade/certeza para a doença são definidos com base no quadro clínico, numa audiometria tonal (ou vocal) e na existência ou não de HE (tabela 2). As *guidelines* frisam ainda, que o diagnóstico deve ser de exclusão.

**Tabela 2 – *Guidelines* da AAO-HNS para o diagnóstico da DM, publicadas em 1995 (adaptado) [4]**

<b>Certa</b>	- Doença de Ménière Definitiva, mais confirmação histopatológica
<b>Definitiva</b>	- Dois ou mais episódios vertiginosos com a duração mínima de 20 minutos - Perda auditiva documenta audiometricamente, pelo menos numa ocasião - Acufenos ou sensação de plenitude aural no ouvido em causa - Outras causas excluídas
<b>Provável</b>	- Certeza de um episódio vertiginoso - Perda auditiva documenta audiometricamente, pelo menos numa ocasião - Acufenos ou sensação de plenitude aural no ouvido em causa - Outras causas excluídas
<b>Possível</b>	- Episódio vertiginoso do tipo de Ménière sem perda auditiva documentada Ou - Hipoacúsia, fluctuante ou fixa, com presença de desequilíbrio, mas sem certeza de episódios vertiginosos - Outras causas excluídas

A perda auditiva é o único critério quantificável. Segundo a AAO-HNS [4], a hipoacusia característica da DM pode tomar uma das seguintes formas:

1. A média aritmética dos limiares auditivos a 250, 500, 1000 Hz é igual ou superior a 15 dB da média aritmética dos limiares auditivos a 1000, 2000 e 3000 Hz;
2. Nos casos unilaterais, a média aritmética dos limiares a 500, 1000, 2000 e 3000 Hz é superior em, pelo menos, 20 dB no ouvido afectado, em comparação com o ouvido contralateral;
3. Nos casos bilaterais, a média dos limiares a 500, 1000, 2000, e 3000 dB é superior a 25 dB no ouvido estudado;
4. Segundo a avaliação do clínico, a perda auditiva do doente é de características audiométricas razoáveis para o diagnóstico de DM. Cada caso deve ser referido e justificado.

O comité da AAO-HNS sugeriu ainda um sistema de estadiamento, baseado apenas na quantificação da perda auditiva (tabela 3). Os responsáveis argumentam, que a inclusão de outros sintomas, resultaria numa escala subjetiva. A avaliação é feita usando a média aritmética dos limiares a 500, 1000, 2000 e 3000 Hz [4].

**Tabela 3 - Estadiamento da DM, quando esta é certa ou definitiva (adaptado) [4]**

<b>Estádio</b>	<b>Limiar auditivo médio</b>
1	$\leq 25$
2	26-40
3	41-70
4	$> 70$

Não se considera obrigatório, que os doentes apresentem uma progressão pelos diferentes estádios. Esta escala seria importante para avaliar a eficácia de tratamentos: o

pior audiograma registado nos 6 meses anteriores ao tratamento seria comparado com o pior obtido 18 a 24 meses depois da terapia [4].

A AAO-HNS propôs também uma escala funcional de 6 pontos, para avaliar o impacto dos sintomas vestibulares na vida dos doentes. O quadro deve ser analisado pelos pacientes, em conjunto com o especialista, sendo que a selecção final deve ser feita apenas pelos primeiros [4].

**Tabela 4 - Escala de níveis funcionais (adaptado) [4]**

<b>Regarding my current state of overall function, not just during attacks (check the ONE that best applies):</b>
1. My dizziness has no effect on my activities at all.
2. When I am dizzy I have to stop what I am doing for a while, but it soon passes and I can resume activities. I continue to work, drive, and engage in any activity I choose without restriction. I have not changed any plans or activities to accommodate my dizziness.
3. When I am dizzy, I have to stop what I am doing for a while, but it does pass and I can resume activities. I continue to work, drive, and engage in most activities I choose, but I have had to change some plans and make some allowance for my dizziness.
4. I am able to work, drive, travel, take care of a family, or engage in most essential activities, but I must exert a great deal of effort to do so. I must constantly make adjustments in my activities and budge my energies. I am barely making it.
5. I am unable to work, drive, or take care of a family. I am unable to do most of the active things that I used to. Even essential activities must be limited. I am disabled.
6. I have been disabled for 1 year or longer and/or I receive compensation (money) because of my dizziness or balance problem.

Esta classificação pode ser usada para avaliação da doença num determinado momento e depois, periodicamente. A escala constitui também um possível recurso para avaliar os efeitos de uma terapia, classificando os sintomas antes e depois do tratamento [4].

Por último, o comité sugeriu uma tabela para avaliação dos tratamentos, tendo em conta o número de ataques (tabela 5) [4].

**Tabela 5 – Sumário das *guidelines* (adaptado) [4]**

<b>Valor numérico</b>	<b>Classe</b>
0 (controlo completo das crises)	A
1 a 40	B
41 a 80	C
81 a 120	D
> 120	E
Necessidade de tratamento secundário devido a limitações provocadas por vertigens	F

A média por mês de crises vertiginosas dos 6 meses anteriores à terapêutica (X) é comparada com a média do número registado entre os 18 meses e os 24 meses após a terapia (Y), usando a equação: Valor Numérico= $X/Y*100$ .

A AAO-HNS fez uma outra recomendação - os resultados de uma terapia só devem avaliados, quando o doente tiver sido observado entre os 18 e os 24 meses após o tratamento. Admite-se uma análise precoce, se os sintomas tornarem necessário levar a cabo outro tratamento [4].

### **Exploração Clínica**

O exame objetivo dirigido à DM, deve ser o mais completo possível e pode abranger várias manobras de diagnóstico, que pretendem avaliar a função vestibular. Nas crises, os achados serão mais irregulares. Nos intervalos livres as avaliações tendem a ser normais, dependendo do tempo ocorrido desde o último ataque e dos possíveis danos permanentes do sistema vestibular [30].

O nistagmo espontâneo deve ser minuciosamente observado e registado. Contudo, não existe consenso sobre o que é típico na DM. Segundo alguns autores, o nistagmo nos

episódios agudos começaria por ser irritativo, em seguida parético e novamente irritativo. Outros especialistas defendem a existência de apenas duas fases: uma inicial e outra de recuperação [30].

A manobra óculo-cefália (teste de Halmagyi) avalia a integridade do reflexo vestibulo-ocular no doente com vertigem. Patológica em 45% dos casos, torna-se, frequentemente, positiva após tratamento cirúrgico [30].

O nistagmo de agitação cefálica (*head shaking test*) torna o nistagmo espontâneo mais exuberante. Quando este não está presente, mas é despoletado pela manobra, costuma bater para o lado são [30].

O teste do nistagmo vibratório é útil em desequilíbrios unilaterais e costuma bater para o lado são [30].

As provas de Romberg e Unterberger traduzem-se num desvio do doente para o lado contrário da fase rápida do nistagmo [30].

O Sinal de Hennebert está presente em casos de longa evolução, em que existe uma fibrose intralabiríntica, entre o tímpano/estribo e as estruturas vestibulares. É também despoletado quando se verificam variações bruscas da pressão; exemplos são o assoar, espirrar e vibrações fortes [30].

O fenómeno de Túlio, raramente, está presente na DM. Associa-se, principalmente, à deiscência do canal semicircular superior, mas também à fístula perilinfática [68].

### **Exames complementares de diagnóstico**

A DM é diagnosticada com base no quadro clínico apresentado e numa audiometria tonal. Diversos exames cocleovestibulares, imagiológicos e laboratoriais podem ser pedidos para excluir outras patologias e avaliar o estado funcional do paciente.

## **Testes Cocleares**

### **Audiometria Tonal**

De acordo com as *guidelines* da AAO-HNS, para fazer um diagnóstico certo ou definitivo de DM, a hipoacúsia deve ser registada, pelo menos, uma vez. Assim, a audiometria tonal torna-se um exame obrigatório, na suspeita de DM [4].

Não existem curvas audiométricas patognómicas, podendo estas tomar diversas formas. Mais comum, é encontrar um audiograma em pico nas fases iniciais, consistente com hipoacúsia para baixas frequências. Também se pode observar, uma perda combinada para baixas e altas frequências, com uma audição normal nas médias. As fases avançadas caracterizam-se por um aumento generalizado do limiar, correspondente a uma perda auditiva em todas as frequências [8].

Uma variação de 10 dB em relação aos valores considerados normais para a população é tida como significativa [4].

### **Audiometria Vocal**

Em relação à audiometria vocal, os pacientes perdem rapidamente a capacidade de atingir os 100% de discriminação, apresentando uma curva em campânula. Uma mudança pontual de 15% ou superior, comparativamente aos valores normais deve ser considerada como perda auditiva [4].

Entre as audiometrias vocal e tonal é frequente encontrar discordância entre os limiares: ao nível dos dB de inteligibilidade e/ou da percentagem de discriminação e/ou do aspeto da curva. A irregularidade é frequente a partir de perdas iguais ou superiores a 65 dB [29]. Nestes casos, a audiometria tonal deve preferida para classificar o caso [4].

### **Impedancimetria**

A DM não costuma cursar com alterações numa impedanciometria, pois os reflexos estapédicos permanecem normais, mesmo em limiares de surdez, de 60-70 dB. O exame tem interesse para excluir outras patologias, que provocam achados patológicos. Exemplos são lesões expansivas no ouvido interno ou no ângulo pontocerebeloso, que podem causar os sintomas característicos da DM [30].

### **Otoemissões acústicas (OEA)**

Se existirem OEA assume-se que o sujeito tem uma normal função coclear. No entanto, indivíduos sem perda auditiva podem não apresentar OEA [30]. Patologias do ouvido externo e/ou do ouvido interno inviabilizam também esta análise. Quando a hipoacúsia é superior a 25-30 dB, as OEA são inexistentes [69]. Assim, os diferentes dados não demonstraram utilidade deste exame na DM [30].

### **Electrococleografia (EcoG)**

A EcoG avalia as atividades eléctricas da cóclea e do 8º par craniano, o que permitiria, teoricamente, documentar uma HE [29]. Quanto mais próximo o eléctrodo ativo estiver da cóclea, mais significativo seria o exame, daí que uma colocação intratimpânica seja considerada a mais fidedigna [70].

Os resultados associados à HE são: aumento do quociente entre o PS (potencial de soma) e o PA (potencial de ação) – considerado o critério mais significativo; maior duração do complexo PS-PA; aumento da diferença da latência do PA entre *clicks* de condensação e rarefação [70].

Estes achados seriam mais comuns em doentes: sintomáticos; com perda auditiva, especialmente, se esta se verificar para frequências agudas; com uma evolução prolongada [30].

Um estudo demonstrou, que 27 pacientes com patologia definitiva, segundo os critérios da AAO-HNS, tinham um quociente PS/PA elevado ( $\geq 0,35$ ). Relações com os outros parâmetros acima descritos, ou outros fatores, como a idade, o sexo ou o tempo de evolução da condição, não foram relatados [70].

A utilidade da EcoG para o diagnóstico da DM não está comprovada, pois a inexistência duma uniformização de critérios/valores, não permite uma comparação dos diferentes estudos. Os sujeitos podem apresentar HE e não sofrer de DM [30].

### **Potencias evocados auditivos (PEA) do tronco cerebral**

Os PEA começaram por ser usadas em doentes com suspeita de DM, para realizar o DD com patologias retrococleares, concretamente, o neurinoma do acústico [30]. Em 2005, uma nova técnica diagnóstica foi descrita e denominada de *Cochlear Hydrops Analysis Masking Procedure* (CHAMP). Nesta, os PEA obtidos de forma convencional são comparados com os PEA registados e com um ruído rosa de mascaramento, ipsilateralmente, em diferentes frequências. As alterações da latência da onda V, consoante o mascaramento da região coclear, traduzem o resultado do CHAMP. Em sujeitos normais, a latência seria consideravelmente maior, que nos doentes. Devido à dificuldade em reconhecer as ondas V, outros parâmetros foram estudados, como o quociente da amplitude do complexo (*complex amplitude ratio*) [71].

Os autores que sugeriram o teste relataram, que tanto a sensibilidade, como a especificidade, podiam atingir os 100%, definindo o atraso da latência para 0,3 ms. Outros estudos demonstraram sensibilidades e especificidades mais modestas. Uma investigação reportou valores de latência ideais entre os 0,6 e os 3,8 ms, com uma sensibilidade de 93% e uma especificidade de 100%. Os valores do quociente da

amplitude do complexo, reportados para realizar o diagnóstico, são também contraditórios [71].

O CHAMP parece muito promissor como exame diagnóstico da DM, necessitando ainda de desenvolvimento. Alguns dados favorecem o CHAMP, em detrimento da EcoG [30].

### **Testes osmóticos**

Substâncias com uma osmolaridade elevada – manitol, glicerol e ureia –, no organismo humano, provocam uma diminuição transitória do volume intracelular e um aumento do extracelular. Teoricamente, os agentes em questão causariam uma melhoria da HE. Este possível alívio seria analisado recorrendo ao audiograma, tonal ou vocal, à EcoG e a Otoemissões Acústicas (OEA). Para além do interesse diagnóstico, estes testes teriam também um valor prognóstico (indicação de reversibilidade) e terapêutico (influenciando a escolha da terapia) [30, 72].

Uma audiometria tonal com desidratação por glicerol é um exame comumente usado. Classicamente, o teste é positivo, quando se verifica uma melhoria de 10 dB, nos limiares de pelo menos duas frequências seguidas [30].

A estas provas osmóticas falta evidência científica e a definição de *guidelines* específicas, que permitam uma aplicação precisa. Estima-se que têm uma sensibilidade baixa, que não permite excluir o diagnóstico de DM, quando o resultado é negativo [30, 72].

### **Provas Vestibulares**

Exames vestibulares podem ser normais numa fase inicial da DM, mas tornar-se-ão anormais (no lado afetado) [8]. Os resultados são flutuantes e podem-se revelar

enganadores. Estas provas podem ser usadas para avaliar a utilidade de uma possível intervenção cirúrgica, identificar a existência de doença bilateral ou os danos no sistema vestibular, mas não têm valor diagnóstico na DM [30].

### **Videonistagmografia**

Este teste estuda a função vestibular através de provas rotatórias (maior sensibilidade) e calóricas (maior especificidade). As primeiras testam frequências superiores a 0,01 Hz, enquanto que as últimas frequências entre os 0,002-0,004 Hz [69].

Os resultados na DM são contraditórios. Alguns doentes apresentam resultados normais e em 5% dos casos, regista-se um défice relativo no ouvido são (em comparação com os exames audiológicos), devido a uma síndrome irritativa. 48 a 78% dos pacientes apresentam um défice vestibular no ouvido afetado [30].

As provas rotatórias parecem apresentar alterações numa fase mais precoce, enquanto que as calóricas são anómalas apenas quando a severidade é elevada.

As várias investigações não estabeleceram uma correlação entre a videonistagmografia e os exames auditivos [30].

### **Potencias miogénicos vestibulares evocados (PMVE)**

Os PMVE são electromiogramas evocados por estimulação acústica do ouvido interno [69]. A colocação de um eléctrodo sobre o músculo esternocleidomastóideu permite o registo de PMVE cervicais (PMVEc) e a análise do sáculo (reflexo sáculo-cólico) [30, 73]. A análise dos resultados baseia-se nas assimetrias entre o lado direito e o lado esquerdo. A HE causa, caracteristicamente, ausência ou latência aumentada da resposta. Uma hidrósia sacular pode ser detetada antes do início dos sintomas [8]. As anomalias dos VEMPC foram estatisticamente relacionadas com o grau de perda auditiva. Os

VEMPC parecem também ser úteis para a avaliação da progressão da doença e para identificar o ouvido activo nos doentes com doença bilateral [74].

Os PMVE oculares (PMVEo) são medidos no músculo recto infeior ocular e estudam o utrículo. Estes potenciais são menos utilizados que os cervicais. Nos pacientes com DM é comum os PMVEo estarem ausentes, terem limiares aumentados, menores amplitudes e maiores assimetrias [30, 73].

As alterações descritas não são específicas da DM [30, 73]. Um ouvido médio normal é necessário para uma resposta com qualidade [69].

### **Teste Calórico**

O teste calórico estuda a função do canal semicircular horizontal. Permite avaliar a função vestibular e indica qual o ouvido afetado [75].

O exame será importante na DM, quando a cirurgia é considerada, pois esta pode ser dirigida ao canal horizontal (ver „Tratamento“). Alguns autores assumem que o teste confere informação sobre a progressão da doença. Outros pacientes realizam a prova, perante a suspeita de doença bilateral [75].

O teste calórico produz vertigens e nistagmos, mesmo quando o ouvido é normal. O procedimento é desconfortável e depende da cooperação do sujeito examinado [75].

### **Vídeo Head Impulse Test**

Os resultados do exame são variáveis consoante a fase da doença, não se mostrando adequado para uma avaliação do grau de severidade da patologia. O teste é importante para uma avaliação dos pacientes pré e pós tratamentos ablativos [30].

### **Posturografia**

A Posturografia é um exame com duas variantes, uma denominada de estática, outra de dinâmica. Ambas permitem avaliar a capacidade de equilíbrio [30].

Na DM, o equilíbrio parece ser pior, quando a perda auditiva é mais severa. O equilíbrio dos doentes também está mais dependente dos estímulos visuais, em comparação com sujeitos sem patologia vestibular. Estudos com PMVE reportaram que esta maior dependência cessa, após neurectomia vestibular [30].

### **Análises laboratorias**

Perante uma suspeita de DM, devem ser realizados testes de rotina ao sangue - hemograma, VS, colesterol, triglicéridos, glicemia, estudo do complemento, hormonas da tiróide e serologia da sífilis. Outros exames podem ser requisitados para DD. Pesquisa de anticorpos contra antígenos do ouvido interno estão descritos, não sendo mais vezes pedidos, devido à sua inespecificidade e custo [8, 30].

### **Exames imagiológicos**

Os estudos imagiológicos são realizados no contexto de DM, para fazer o DD com outras patologias e para planeamento pré-cirúrgico. Existem estudos publicados sobre a possibilidade de analisar *in vivo* a HE.

### **Tomografia Axial Computurizada (TAC)**

A TAC de alta resolução do osso temporal pode auxiliar no diagnóstico da DM, pois determinados achados radiológicos parecem característicos da patologia.

Um estudo relatou, que imagens 3D de TAC permitem demonstrar, em pacientes, uma perda de continuidade entre o SE, o DE e o *ductus reuniens*. A diferença em relação a controlos saudáveis foi estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) [76].

Outra investigação refere que o aqueduto vestibular tende a ser mais estreito em sujeitos com DM, do que em controlos saudáveis [77].

### **Ressonância Magnética Nuclear (RMN)**

A RMN permite a visualização da HE em pacientes com DM. Para tal, utiliza-se uma sequência 3D-FLAIR, obtida após a injeção endovenosa de um contraste contendo gadolínio (GBCM ou Gd-DTPA) [30, 78]. O exame demonstra onde a HE é mais severa, por exemplo, se no vestíbulo ou na cóclea. Tal, correlacionar-se-á, respectivamente, com a predominância de sintomas vestibulares ou da perda auditiva ( $p < 0,01$ ) [79]. A visualização da HE também parece coincidente com os achados de testes funcionais, nomeadamente, da audiometria tonal, dos cVEMP e da EcoG [30, 78].

Actualmente, considera-se que a audiometria é o único exame complementar necessário para realizar o diagnóstico de DM. A AAO-HNS definiu os critérios desta forma, pretendendo facilitar a avaliação médica do doente e a comparação de estudos [4].

Os exames cocleovestibulares (bem como os imagiológicos e laboratoriais, que pretendem avaliar as alterações produzidas pela DM) referidos demonstram uma grande variabilidade de resultados, que será o reflexo da complexidade da patologia e da variação dos achados ao longo da sua evolução natural. Assim, foi proposto que os doentes realizassem uma bateria de testes do ouvido interno, para estimular a compreensão da etiopatogenia da doença. Esta série de exames incluiria uma audiometria, cPMVE, oPMVE e testes calóricos, que avaliariam, respetivamente, a cóclea, o sáculo, o utrículo e os canais semicirculares [74].

## **Tratamento**

A DM é uma condição crónica. A terapêutica de primeira linha pretende controlar/aliviar a sintomatologia, não sendo dirigida diretamente contra a fisiopatologia [8]. Os objetivos primários são:

1. reduzir a frequência dos ataques e a severidade dos seus sintomas, nomeadamente as vertigens, acufenos e o agravamento da plenitude aurial;
2. prevenir ou retardar a progressão da doença, nomeadamente as perdas auditiva e de equilíbrio, aliviando também os acufenos e sensação de pressão crónicas.

O doente deve conseguir ter uma actividade diária normal. Nenhuma modalidade terapêutica conseguiu atingir todos estes objetivos e uma base de evidência científica sobre o tratamento da DM, continua a faltar [10, 11].

Um estilo de vida adequado, aliado a uma terapêutica farmacológica adequada, consegue controlar as queixas em mais de 90% dos pacientes. Já a progressiva hipoacúsia, raramente responde ao tratamento; em casos mais graves, pode-se recorrer a aparelhos auditivos. Quando os doentes sofrem de problemas de equilíbrio, podem realizar reabilitação vestibular. Aos 5% a 10% de doentes que continuam a sofrer ataques incapacitantes, pode ser oferecida uma terapêutica interventiva [8, 30].

A informação dos pacientes é de grande importância. Estes devem perceber de que se trata a doença e quais são as expectativas de tratamento, de forma a que possam lidar da melhor forma com a situação [8].

O acompanhamento precoce parece melhorar o prognóstico, pelo que pacientes com suspeita de DM devem ser, o mais rapidamente possível, referidos a um especialista [8].

## **Mudanças do estilo de vida**

Os pacientes são vulneráveis a factores dietéticos e ambientais que podem agravar os sintomas e/ou despoletar as crises agudas.

A restrição de sal é comumente recomendada na terapia inicial. Uma ingestão apropriada de sal corresponde a 2-3 gramas e deve ser repartida pelas refeições, evitando um bólus [8, 9, 30].

Cafeína e nicotina são vasoconstritores e podem reduzir o fluxo microvascular no sistema labiríntico. O álcool também causa mudanças da concentração de fluídos e electrólitos, podendo afetar um ouvido frágil. Limitar o consumo destas substâncias é usualmente recomendado [8, 30].

O stress desencadeará, possivelmente, as crises através da estimulação da glândula corticossuprarenal e do eixo hipotálamo-hipofisário [8, 9, 30].

Alergias e alterações do metabolismo dos glúcidos poderam também contribuir para o despoletar das vertigens [8, 30].

Não existem dados com evidência estatística, que estabeleçam uma conexão entre estes supostos fatores de risco e as crises [8]. Quando um paciente associa o despoletar dos seus ataques a uma situação ou substância, ou a várias, em particular, tenta evitá-las [9].

Após as vertigens, é importante um repouso absoluto. Privação de estímulos sensoriais e repouso são recomendados, até que as queixas cessem. No caso de vômitos, possíveis perdas de volume devem ser repostas [9, 30].

## **Terapia farmacológica**

A terapêutica farmacológica pode ser continuada, de forma a tentar controlar a doença e evitar a ocorrência de vertigens; outras drogas são administradas apenas quando as crises ocorrem [8, 30].

Os medicamentos prescritos nas crises agudas pretendem controlar as náuseas e os vômitos, mas também as vertigens. Estes devem atingir a corrente sanguínea o mais brevemente possível, permitindo um melhor alívio das queixas. Os fármacos administrados em primeira linha têm propriedades antieméticas, mas também atuam contra os sintomas vestibulares. São os casos das Fenotiazinas, com destaque para a Metoclopramida, embora a Prometazina e a Procloroperazina também sejam usadas; dos antihistamínicos de 1ª geração, nomeadamente, Dimenidrinato e Meclizina; dos anticolinérgicos, exemplo da Escopolamina [8, 30].

Quando os sintomas são mais severos, drogas mais direcionadas contra as vertigens podem ser tomadas - Sulpiride, um antipsicótico atípico; antagonistas dos canais de Cálcio, Flunarizina, Cinarizina [30].

Doses reduzidas de tranquilizantes podem ser prescritas, para acalmar os doentes, permitindo que estes lidem melhor com os sintomas. Utilizam-se benzodiazepinas, por exemplo, Lorazepam sublingual, em doses de 0,5-1 mg quatro vezes por dia [8, 30].

Um aspeto importante prende-se com a forma da administração. Se os vômitos não permitirem a toma de comprimidos, outras formas devem ser usadas, isto é, supositórios, formas sublinguais e solúveis [8].

Na terapia prolongada estabelecem-se vários regimes de administração continuada, usando diferentes fármacos: diuréticos, betahistina, corticosteróides (vias oral e/ou sistémica), outros imunossupressores (Etanercept, Metotrexato, anti-corpos monoclonais), regimes vitamínicos, preparados herbais e vasodilatadores. Os diuréticos e a betahistina são os medicamentos mais prescritos e aqueles que reúnem uma maior aceitação por parte dos especialistas [8].

Os diuréticos alterariam o equilíbrio electrolítico da endolinfa, causando uma redução do volume e pressão desta última, promovendo uma maior drenagem e/ou reduzindo a

sua produção [10]. Embora se usem os vários grupos de diuréticos, as Tiazidas, seguidas dos Inibidores da Anidrase Carbónica, são os mais administrados [30]. A escolha deve ter em conta o doente, ser precedida das análises recomendadas para a prescrição dos diuréticos e ter em conta as comorbilidades presentes. A revisão Cochrane sobre a literatura publicada até 2010, concluiu que não existe evidência científica sobre os benefícios dos diuréticos na DM [10].

Em 1998, foi proposto que o Hidroclorato de Betahistidina reduziria a frequência e a severidade dos ataques vertiginosos e travaria a perda auditiva. Através da redução da pressão endolinfática, a circulação na estria vascular aumentaria e/ou verificar-se-ia uma inibição da actividade do núcleo vestibular. A revisão Cochrane sobre o assunto, publicada em 2011, concluiu que não existe uma clara evidência científica sobre os efeitos positivos da droga na patologia [15].

Um estudo retrospectivo de 10 anos, concluiu, que uma terapia combinada de Betahistina com Nimodipina, se traduziu numa diminuição dos ataques vertiginosos, numa melhoria da postura estática, numa redução dos acufenos e numa melhoria da audição. A outro grupo foi administrada apenas a mesma dose de Betahistina, sendo que estes doentes experimentaram apenas uma melhoria dos sintomas vestibulares [80].

A toma de corticóides orais e outros imunossuppressores, como Metotrexato e Etanercept, é também proposta como tratamento, supondo que a patologia tem uma etiologia imunológica. Comprovando-se a associação/sobreposição entre as DM e a DAOI, os medicamentos imunossuppressores desempenhariam um papel muito significativo. Uma evidência científica permanece ainda por demonstrar [8, 30]. Dados sobre a administração oral de prednisona durante 10 a 15 dias, não mostraram uma melhoria da audição, em sujeitos com DM [81].

Vários pacientes reportam melhorias e até controle total dos sintomas com recurso a regimes vitamínicos e/ou preparados herbais. No entanto, não existem estudos sobre estes tratamentos [8].

### **Reabilitação vestibular, aparelhos auditivos, terapia psicológica**

A terapia de reabilitação vestibular utiliza exercícios para maximizar o equilíbrio e facilitar uma compensação do sistema nervoso central. Todos os pacientes que apresentam queixas de desequilíbrio podem realizar esta reabilitação, independentemente de outros tratamentos e dos resultados destes [8].

Um estudo de 2013 relatou que a reabilitação vestibular, recorrendo a realidade virtual, reduziu, de forma estatisticamente significativa, as queixas de desequilíbrio e melhorou a qualidade de vida de pacientes com DM. Ambos os grupos seguiram um regime dietético e tomaram Betahistina [82].

Numa outra série, 26 pacientes seguiram um programa terapêutico de 8 semanas num centro especializado, verificando-se uma melhoria média de 25% em 4 diferentes testes de equilíbrio [8].

Apesar de as queixas de desequilíbrio parecerem melhorar após terapias de reabilitação vestibular, não existe qualquer evidência sobre a redução ou gravidade dos outros sintomas. A ocorrência de uma nova crise reverte, frequentemente, os resultados da terapêutica, impedindo o seu sucesso. A terapia será mais eficaz, quando as vertigens são espaçadas no tempo ou deixaram de ocorrer [8, 32].

Aparelhos auditivos devem ser considerados para pacientes com perda auditiva significativa bilateral. A flutuação auditiva pode causar dificuldades de adaptação aos dispositivos [8].

Como referido em „Clínica“, quando a DM é severa e limita consideravelmente as normais atividades diárias, a condição psicológica pode ser afetada.

Um estudo concluiu, que pacientes de longa duração, com uma má audição bilateral, apresentam altas taxas de incidência de depressão e neurose. A melhoria dos sintomas vestibulares e da capacidade auditiva nestes sujeitos, com uma cirurgia de descompressão do SE, foi inferior em relação ao grupo sem perturbações mentais. Quando necessário, os doentes devem ter um acompanhamento psiquiátrico/psicológico [54].

Ainda de referir, que se mostra importante a inclusão das pessoas mais próximas dos doentes na sua reabilitação. Estas devem compreender a patologia, aceitando as complicações que causa, de forma a que os pacientes se sintam mais apoiados e menos culpados [83].

## **Terapia cirúrgica**

Aplicando as medidas terapêuticas já referidas, com doses medicamentosas máximas, menos de 10 por cento dos doentes têm uma patologia incontrolável e/ou progressiva, isto é, sintomas persistentes que reduzem de forma drástica a sua qualidade de vida. Quando tal se verifica, os pacientes são candidatos a uma intervenção invasiva. No entanto, avançar para a terapia cirúrgica na DM é uma decisão complexa, pois não existem indicações precisas [13].

Há que considerar, quanto tempo se deve esperar pelos resultados do tratamento não invasivo. Autores indicaram, de forma relativamente aleatória, que para sujeitos com doença unilateral, que apresentam ataques incapacitantes após 3 a 6 meses de terapia convencional, a cirurgia deve ser ponderada [13].

Uma clara evidência científica dos benefícios da cirurgia na DM não existe. Não é possível afirmar qual o procedimento com melhores resultados ou se é o mais indicado para o paciente em questão. Igualmente difícil será responder se a gravidade do sintoma se sobrepõe aos riscos da intervenção. Se a capacidade auditiva é adequada (arbitariamente definida para 50 dB e 80% de discriminação do discurso) uma cirurgia não destrutiva é aconselhada. Se a doença é unilateral e a audição é socialmente inadequada, uma operação destrutiva pode ser realizada. Alguns autores e publicações, consideram que as cirurgias a realizar podem ser destrutivas ou não destrutivas [13].

As cirurgias destrutivas têm o objetivo de controlar os sintomas através de uma abolição da função vestibular. Considerando que na DM o órgão vestibular é a origem das vertigens, a sua ablação química ou cirúrgica ou a secção do nervo vestibular levaram à cessação das mesmas. Estes procedimentos destrutivos são irreversíveis e têm uma probabilidade considerável de também afectar a audição. Como tal, devem ser evitados em pacientes com doença bilateral e/ou com audição adequada. A perda de equilíbrio será eventualmente compensada, desde que o outro órgão vestibular apresente uma boa função, embora tal nem sempre se verifique [8, 13].

Intervenções cirúrgicas não destrutivas visam alterar a evolução natural da doença reduzindo a frequência e severidade dos sintomas. Estes procedimentos são menos invasivos que os destrutivos e pretendem preservar dentro do possível as estruturas do ouvido interno, não afetando a audição [8, 13].

Esta divisão é algo artificial e também não reúne consenso. Importa perceber, como explanado de seguida, que a gravidade dos efeitos secundários dos diferentes procedimentos invasivos é muito díspar, o que é considerado na escolha da terapêutica.

### **Injeção intratimpânica**

A administração intratimpânica de fármacos tornou-se o procedimento cirúrgico de 1ª linha, no tratamento da DM. Aminoglicosídeos e corticosteróides têm sido usados para esta terapia. A técnica pressupõe a instilação da medicação no ouvido médio, através da membrana timpânica [30]. Sugere-se que as substâncias são absorvidas para a perilinfa e endolinfa do ouvido interno, principalmente por meio da janela redonda, mas também através da janela oval (via ligamento anular) e da rede lacunar na parede óssea, que rodeia o ouvido interno [11, 12].

O método de aplicação da droga depende basicamente de 3 técnicas: o microcateter da janela redonda; o Microwick de Silverstein; a injeção direta. Cada procedimento tem vantagens e desvantagens e não há evidência científica da superioridade de um em relação aos outros no controlo da DM. Parece ser importante, assegurar que os fármacos atinjam a janela redonda. Enquanto as técnicas com microcateter e de injeção direta permitem visualizar a janela redonda, a colocação de um Microwick não garante o contato desejado. Mais ainda, 25% dos sujeitos apresentarão uma falsa membrana, que oblitera parcialmente a janela redonda. Em 5% dos casos, esta obliteração será total [30].

A injeção no ouvido médio de aminoglicosídeos, nomeadamente, Estreptomicina foi reportada pela primeira vez em 1957. O objectivo desta terapia seria danificar quimicamente o labirinto doente, travando a sua função deficiente e flutuante responsável pelos sintomas vestibulares, criando uma situação de hipofunção permanente. O cérebro poderia, teoricamente, assumir esta nova situação como base, restabelecendo a função vestibular. A Estreptomicina foi mais tarde substituída pela Gentamicina (mais usada actualmente), privilegiando uma droga, que é mais vestibulotóxica, em detrimento de outra que é mais ototóxica, com vista a reduzir o risco de perda auditiva [12, 30].

Uma publicação recente veio contrariar esta ideia. A estreptomicina está disponível numa forma em pó, o que facilita a sua manipulação e permite um maior contacto com a janela redonda na administração. Pelo contrário, a gentamicina instilada é uma solução aquosa. A primeira requereria um menor número de administrações, para obter resultados equivalentes no controlo da patologia. Os efeitos adversos sobre a audição seriam maiores para uma injeção única de estreptomicina, mas semelhantes no fim do tratamento (assumindo, que o número de injeções de gentamicina seria maior) [84].

Esta ablação química tem algumas vantagens em relação a cirurgias mais invasivas: pode ser realizada em ambulatório com anestesia local (dependendo da técnica de injeção), não sendo necessária qualquer internamento e a Gentamicina tem propriedades vestibulotóxicas superiores às ototóxicas, tornando possível uma maior preservação da audição [12].

Para além dos diversos métodos de aplicação possíveis, o número de sessões e as doses administradas são variáveis. A terapia pode consistir em várias injeções diárias de pequena quantidade ou em injeções semanais, em 4 semanas consecutivas: Também se pode recorrer a uma técnica de saturação, em que doses diárias ou semanais são dadas até ao despoletar de sintomas vestibulares, mudança de sintomas vertiginosos ou ocorrência de perdas auditivas. O tratamento pode ser uma resposta às vertigens. Quando uma crise começa, o doente recebe uma injeção de gentamicina. Caso necessário, o procedimento é repetido, até os sintomas serem controlados [12]. Um estudo, de duração de 7 anos, com 174 pacientes, demonstrou que a maioria não volta a experimentar episódios agudos (83,9%). 12,6% necessitaram de repetir a terapia, nunca antes de 2 anos depois. Apenas 3,5% se mostraram refractários ao tratamento, tendo sido submetidos a uma neurectomia vestibular [85].

Não existindo consenso sobre o método mais vantajoso, os especialistas tentam preservar ao máximo a audição. Existem indicações que a administração de injeções deve ser espaçada de forma a permitir averiguar se existiram perdas auditivas ou não. De facto, alguns autores defendem a necessidade de uma ablação química completa, enquanto outros afirmam que uma hipofunção parcial é suficiente para o controlo das vertigens, apresentando menos riscos ototóxicos. As doses terapêuticas aplicadas recentemente provocam poucos efeitos adversos [12, 30].

A injeção de glucocorticóides para o tratamento da DM foi proposto com base na teorização que a causa da patologia é uma resposta autoimune desadequada. Embora não esteja comprovada a eficácia do método, seria vantajoso em comparação com a toma oral. Estudos farmacocinéticos em humanos e animais, demonstraram que apenas elevadas doses orais de corticosteróides resultam em quantidades detetáveis na perilinfa do ouvido interno. A instilação no ouvido médio permite contornar a barreira sanguínea labiríntica, atingindo-se elevadas concentrações no ouvido interno, apesar da aplicação de doses relativamente baixas; evita-se ainda os efeitos secundários da administração sistémica [11, 30].

Dexametasona ou prednisolona são os anti-inflamatórios mais usados [30]. O procedimento parece ser bastante seguro e não apresentar efeitos adversos assinaláveis.

A dosagem, o número de aplicações e a duração do tratamento são variáveis [11].

Um estudo reportou que a administração única de OTO-104, uma formulação de dexametasona, produz uma maior redução da frequência de vertigens e da severidade dos acufenos, quando comparado com a administração de placebo. Uma dose de 12 mg também se mostrou mais eficaz, que uma dose de 3 mg [86].

A comparação da injeção de 4mg de dexametasona em 3 dias consecutivos, com a administração em 3 semanas consecutivas, não apurou uma diferença estatisticamente

significativa. Ambos os protocolos permitiram um controlo total das vertigens (classe A) em cerca de 40% dos casos e substancial em 15% (classe B) [87].

Uma investigação comparou a administração intratimpânica de gentamicina e metilprednilosona (3 injeções, em 3 semanas consecutivas) e concluiu, que o antibiótico foi mais eficaz no controlo dos 4 principais sintomas associados com a DM [88].

A administração intratimpânica de fármacos é, atualmente, o procedimento cirúrgico de 1ª linha na DM. A gentamicina é a substância mais aplicada [30].

### **Neurectomia vestibular**

A secção selectiva do nervo vestibular tem como objetivo impedir as vertigens, ao terminar com os impulsos nervosos vestibulares do ouvido doente ao cérebro [13]. O doente fica com função vestibular unilateral. Por este motivo, o procedimento é recomendado apenas, quando a doença é unilateral. De facto, os efeitos secundários podem ser assinaláveis. A hipótese de danificar o nervo auditivo existe (10-20% de probabilidades). A recuperação do equilíbrio é demorada e, frequentemente, mantém-se uma certa instabilidade. Cerca de 7% dos pacientes têm uma perda de líquido cefaloraquidiano [8, 30].

Um estudo *follow-up* com 44 pacientes (todos reportando nível 5 ou 6 na escala de funcionalidade da AAO-HNS), avaliados 24 meses após a cirurgia, demonstrou que os sintomas vestibulares tinham cessado por completo (nível 1) ou melhorado significativamente (nível 2, 3), em 77,3% e 13,6% dos casos, respetivamente. A cirurgia parece não ter atuado sobre a hipoacúsia, tendo esta piorado. Os acufenos também se mantiveram [89].

Outros dados apontam para os mesmos resultados – a cirurgia permite um excelente controlo das vertigens (em cerca de 90% dos pacientes), mas a perda progressiva da audição mantém-se inalterada [8].

### **Labirintectomia cirúrgica**

A remoção cirúrgica total do labirinto pretende terminar por completo com as aferições nervosas vestibulares, mas também determina uma perda total da audição ipsilateral [13]. Os melhores candidatos a esta cirurgia são aqueles com uma doença unilateral, sintomas vestibulares resistentes ao tratamento médico e com uma audição residual (ou surdez) no ouvido a ser operado [30].

As vertigens são controladas em mais de 90% dos casos [14, 30, 32].

O procedimento causa um desequilíbrio acentuado, do qual, frequentemente, os doentes não conseguem totalmente recuperar [32]. Se o ouvido contrário for mais tarde afetado, o doente poderá perder a audição por completo [8]. Contudo, a colocação de um implante coclear é possível [32].

### **Cirurgia do saco endolinfático**

A manipulação cirúrgica do SE perspectiva interromper a evolução natural da doença, preservando as funções vestibular e auditiva [30]. Esta cirurgia engloba vários procedimentos, que pretendem aumentar a drenagem endolinfática e evitar/reverter a hidrúpsia: a descompressão do SE (remoção óssea), com abertura para a cavidade mastoideia; um shunt endolinfático-mastoideu ou endolinfático-subaracnoideu; a remoção do SE; a simples drenagem do mesmo [13].

A cirurgia do SE é especialmente indicada em doentes com audição bem preservada. Os procedimentos são considerados não ablativos, mas implicam uma mastoidectomia

completa, para aceder à zona em causa. Referidos na literatura estão efeitos adversos, como lacerações do seio sigmóide ou do golfo da veia jugular, com consequentes hemorragias, ou da dura-máter. O nervo facial pode também ser lesado. A experiência do cirurgião é determinante, mas as diferentes intervenções são, em geral, consideradas seguras [30].

Dados puseram em questão a eficácia da cirurgia do SE, indicando que os benefícios reportados pelos pacientes seriam um efeito placebo. Outros estudos com baixa evidência científica defendem que o controlo dos sintomas vestibulares seria elevado, até 80% e que a influência sobre a perda auditiva seria residual [8, 14, 30, 90].

Uma equipa no Japão associou a drenagem do SE com a instilação local de dexametasona. 220 pacientes foram sujeitos ao procedimento. Relativamente ao grupo de controlo (n=66), que recusou o tratamento, não sendo sujeito a qualquer cirurgia, o controlo dos sintomas vestibulares foi superior, não se verificando uma diferença considerável nos sintomas auditivos [90].

Uma comparação da cirurgia do SE com a injeção intratimpânica de gentamicina demonstrou, que o 2º procedimento se associa com o reportar de uma melhoria da qualidade de vida. Estatisticamente, não houve diferenças assinaláveis no controlo dos sintomas [91].

### **Oclusão dos canais semicirculares**

A oclusão 3 canais semicirculares foi proposta para controlar os episódios vertiginosos. Esta foi realizada em 3 doentes com bons resultados (2 com classe A e 1 com classe B, segundo o esquema da AAO-HNS), após insucesso da descompressão do SE [30].

Considerando o tipo de vertigens na DM, é bastante mais comum bloquear apenas o canal lateral, impedindo o movimento endolinfático. As outras funções labirínticas

seriam preservadas, a grande vantagem teórica desta intervenção. O procedimento é especialmente indicado para doentes, cujos os sintomas são, maioritariamente, vertigens (incontroláveis) rotatórias. Não há indicação nos casos da variante de Tumarkin e quando as vertigens são de outro tipo. Os efeitos secundários, vestibulares e auditivos, em comparação com procedimentos mais radicais, como a secção do nervo vestibular, serem menores. Mais ainda, terapias mais radicais podem ser posteriormente realizadas, em caso de necessidade. Perante a doença bilateral, uma vez que se elimina apenas a função do canal lateral, o procedimento pode ser considerado, ao contrário das intervenções mais invasivas [92, 93].

A oclusão do canal semicircular (n=11) foi comparada com a neurectomia vestibular (n=11). O primeiro procedimento controlou as vertigens em 9 pacientes, enquanto que o segundo em 10 (classes A/B). A neurectomia provocou mais efeitos secundários, sendo que a oclusão se mostrou uma intervenção bastante segura [92].

Outra investigação com 28 pacientes, concluiu que a cirurgia é sempre eficaz na indução da parésia do canal lateral, melhorando a sintomatologia vestibular em 75% dos casos. A cirurgia causou uma deterioração da audição em 18% dos casos. Tal risco pode ser diminuído, evitando o dano do labirinto membranoso e bloqueando o canal a uma distância de pelo menos 3 mm da ampôla [93].

### **Tenotomia dos músculos timpânicos**

A tenotomia dos músculos estapédio e tensor do tímpano diminuiu a tontura subjetiva em 40/42 doentes ( $p < 0,001$ ). Esta intervenção é considerada simples e uma boa opção contra os sintomas vestibulares [94].

### **Gerador de pulsos de pressão positiva (Meniett)**

A inserção de um tubo ventilatório no ouvido médio, através da membrana timpânica, permite a aplicação de uma pressão positiva, com o intuito de melhorar a troca de fluídos. Esta opção de tratamento é sugerida para pacientes que não respondem ao tratamento médico ou como adjuvante deste último. Os dados parecem demonstrar, que o dispositivo provoca a melhoria dos sintomas vestibulares, mas não dos auditivos. No entanto, as vertigens e o desequilíbrio tendem a retornar, após o tratamento. O tubo de timpanostomia fica patente durante a terapia e associa-se a efeitos adversos, nomeadamente, otorreia, bloqueio e extrusão não desejada [8, 14].

### **Efeito Placebo**

Múltiplos estudos sobre as terapias médicas e cirúrgicas aplicadas na DM demonstraram melhorias assinaláveis com Placebo [14, 32]. Aparentemente, a própria sugestão de um procedimento cirúrgico aos doentes, leva à redução do número de crises de vertigem [30].

Recorrendo às várias terapias disponíveis para a DM, os sintomas vestibulares são, quase sempre, controlados. Quando um estilo de vida adequado, associado a uma terapia farmacológica máxima não é suficiente, vários procedimentos cirúrgicos estão disponíveis. Actualmente, a intervenção cirúrgica de primeira escolha é a injeção intratimpânica de gentamicina. Se as vertigens continuarem, uma outra cirurgia pode ser realizada, sendo as mais comuns, a neurectomia vestibular, a manipulação do SE e a labirintectomia. A escolha dependerá do caso e das opiniões do doente e especialista.

A perda auditiva não parece ser influenciada em grande medida pelos vários tratamentos.

## Conclusão

A fisiopatologia da DM não é ainda totalmente compreendida. Assim, os critérios de diagnóstico da patologia baseiam-se na clínica do paciente e num audiograma tonal, não existindo um exame complementar *gold standard*. Tal, traduz-se numa dificuldade diagnóstica relativa, pois o quadro clínico da patologia é bastante variável. Alguns exames complementares podem demonstrar que um indivíduo apresenta HE (embora se assuma, que esta só pode ser confirmada por uma análise *post mortem* do osso temporal), mas tal não significa que o sujeito sofra ou venha a sofrer de DM. Nestes casos, uma boa resposta à terapêutica médica pode ser interpretada como uma confirmação, que a DM é de facto a causa dos sintomas. Em relação ao diagnóstico, é ainda importante saber que este é de exclusão. Teoricamente, quando as indicações para o diagnóstico de outra patologia estiverem presentes, a DM deve ser excluída, o que poderá reduzir, de forma algo artificial, a sua incidência, e no limite, levar a que não seja mais diagnosticada. De facto, alguns especialistas discordam de tais indicações e reconhecem que os pacientes têm simultaneamente DM e outra comorbilidade, como enxaqueca ou uma doença autoimune.

O tratamento usado na DM não é baseado numa evidência científica clara, que será sempre difícil de estabelecer. Estabelecer grupos placebo, principalmente, para intervenções cirúrgicas, recomendadas a pacientes com sintomas que prejudicam gravemente a sua vida, é discutível do ponto de vista ético. Quando estudos randomizados foram realizados, a terapia placebo associou-se a um controlo significativo dos sintomas. O estado psicológico do paciente e a forma como este encara a doença parecem ter uma grande influência na resposta ao tratamento.

As publicações da AAO-HNS sugeriram critérios precisos para o diagnóstico e o seguimento da DM e avaliação da eficácia de tratamentos. A adopção destas *guidelines*

veio permitir a comparação de resultados de diferentes investigações. No entanto, estas indicações já foram revistas 2 vezes e nem sempre são seguidas, o que impossibilita um cruzamento preciso de vários dados.

Os vários problemas expostos condicionam todo o processo médico. Será determinante decodificar a fisiopatologia da doença, para a tentar prevenir e obter melhores resultados com o tratamento. Uma revisão dos critérios de diagnóstico, de seguimento e de avaliação da terapia poderá ser considerada, no sentido de facilitar os mesmos e a elaboração de meta-análises.

## **Acrónimos**

AAO-HNS – *American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery*

CHAMP - *Cochlear Hydrops Analysis Masking Procedure*

DAOI – doença autoimune do ouvido interno

DD – diagnóstico diferencial

DE – ducto endolinfático

DM- Doença de Ménière

HE – hidrópsia endolinfática

OEA –otoemissões acústicas

PEA – potenciais evocados auditivos

PMVE (o ou e) – potenciais miogénicos vestibulares evocados (oculares ou cefálicos)

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

SE – saco endolinfático

SM-Síndrome de Ménière

VDA – Vestibular Disease Association

## **Agradecimentos**

Eu gostaria de agradecer especialmente ao meu orientador Dr. José Romão, sem o qual este trabalho não teria sido possível. A sua ajuda e a sua imensa disponibilidade merecem todo o meu reconhecimento e gratidão.

À minha família e aos meus amigos expresso o meu agradecimento, pelo apoio que me concederam ao longo do meu percurso académico, permitindo que eu chegasse a bom porto.

António Craveiro

## Bibliografia

1. Ménière P. Sur une forme de surdit  grave d pendant d'une l sion de l'oreille interne. *Gaz M d de Paris* 1861;16:29.
2. Hallpike C, Cairns H. Observations on the pathology of Meniere's syndrome. *Journal of Laryngology and Otology* 1938; 53:625–55.
3. Yamakawa K. Über die pathologische Veranderung bei einem Ménière-Kranken. *J Otorhinolaryngol Soc Jpn* 1938; 4:2310–2.
4. 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; 113:181.
5. Saumil N. Merchant, Joe C. Adams, and Joseph B. Nadol, Jr. Pathophysiology of Ménière's Syndrome: Are Symptoms Caused by Endolymphatic Hydrops? 2005, *Otology & Neurotology*, Inc. 26: 74–81
6. Carol A. Foster and Robert E. Breeze Endolymphatic Hydrops in Ménière's Disease: Cause, Consequence, or Epiphenomenon? *Otology & Neurotology*, Vol. 34, No. 7, 2013
7. Susan Pesznecker with the Vestibular Disorders Association. Secondary Endolymphatic Hydrops. Disponível em: [www.vestibular.org](http://www.vestibular.org)
8. Elizabeth A Dinces, MD, Steven D Rauch, MD Meniere's disease 2010 UpToDate
9. By P.J. Haybach, MS, RN, and the Vestibular Disorders Association, with revisions by Dr. Joel Goebel. Ménière's Disease. 2013 Vestibular Disorders Association: <http://vestibular.org/menieres-disease>
10. Burgess A, Kundu S. Diuretics for Ménière's disease or syndrome (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 4
11. Phillips JS, Westerberg B. Intratympanic steroids for Ménière's disease or syndrome (Review). *The Cochrane Library* 2011, Issue 7
12. Pullens B, van Benthem PP. Intratympanic gentamicin for Ménière's disease or syndrome (Review). *The Cochrane Library* 2011, Issue 4
13. Pullens B, Verschuur HP, van Benthem PP Surgery for Ménière's disease (Review) *The Cochrane Library* 2013, Issue 2
14. Alan L. Cowan, Tomoko Makishima. Treatments for Meniere's Disease 12/13/06. Department of Otolaryngology, The University of Texas, Medical Branch. <http://www.utmb.edu/oto/>
15. James A, Burton MJ Betahistine for Ménière's disease or syndrome (Review) *The Cochrane Library* 2011, Issue 3
16. Nakae K, Komatuzaki K. Epidemiological study of Meniere's disease. *Practica Otologica (Kyoto)* 1984;69:1783–8.
17. Stahle 1978 Stahle J, Stahle C, Arenberg IK. Incidence of Meniere's disease. *Archives of Otolaryngology* 1978;104(2):99–102.
18. J. Kotim ki, M. Sorri, E. Aantaa, J. Nuutinen. Prevalence of Meniere disease in Finland. *Laryngoscope* 109 (1999) 748e753.
19. Kitahara M. Bilateral aspects of Meniere's disease. Meniere's disease with bilateral fluctuant hearing loss. *Acta OtoLaryngologica. Supplement* 1991;485:74–7.
20. Clemmens Clarice, Ruckenstein Michael. Characteristics of Patients with Unilateral and Bilateral Ménière's Disease *Otology & Neurotology*, Inc 33:1266Y1269 \_ 2012.
21. E. Hietikko, J. Kotim ki, M. Sorri, M. M nnikk  High incidence of Meniere-like symptoms in relatives of Meniere patients in the areas of Oulu University Hospital and Kainuu Central Hospital in Finland *European Journal of Medical Genetics* Available online 29 March 2013
22. Requena T, Espinosa-Sanchez JM, Cabrera S, Trinidad G, Soto-Varela A, Santos-Perez S, Teggi R, Perez P, Batuecas-Caletrio A, Fraile J, Aran I, Martin E, Benitez J, Pérez-Fernández N, Lopez-Escamez JA. Familial clustering and genetic heterogeneity in Meniere's disease. *Clin Genet* 2013.   John Wiley & Sons A/S. Published by Blackwell Publishing Ltd, 2013
23. J. D. Ohmen, C. H. White, Xin Li, J. Wang, L. M. Fisher, H. Zhang, M. J. Derebery, R. A. Friedman Genetic Evidence for an Ethnic Diversity in the Susceptibility to Ménière's Disease *Otology & Neurotology*, Inc. 34:1336Y1341 \_ 2013
24. Flourens MJP. Exp riences sur les canaux semi circulaires de l'oreille. *M m Acad de Sci* 1830; 9:455–77.
25. Kimura RS, Schuknecht HF. Membranous hydrops in the inner ear of the guinea pig after obliteration of the endolymphatic sac. *Pract Otorhinolaryngol* 1965;27:343–54.
26. Kimura RS Experimental blockage of the endolymphatic duct and sac and its effect on the inner ear of the guinea pig. A study on endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1967; 76:664.
27. Egami T, Sando I, Black FO *Otolaryngology*. Hypoplasia of the vestibular aqueduct and endolymphatic sac in endolymphatic hydrops. 1978 Mar-Apr; 86(2): ORL327-39.

28. Salt AN. Endolymphatic hydrops. EH and MD, basic ideas. Available at: <http://oto2.wustl.edu/cochlea/intro4.htm>. Accessed November 25, 2012.
29. Paparella MM, Sajjadi H, DaCosta SS, Yoon Th, Le CT: Significance of the lateral sinus and Trautmann's triangle in Meniere's disease, pp 139-146. Amsterdam/Berkeley/Milano: Kugler & Ghedini Publ 1989
30. Associação Portuguesa de Otoneurologia. Reunião de Inverno. Doença de Ménière. 16 de Fevereiro 2013. Hotel do Sado, Setúbal. Disponível em: [http://www.otoneuro.pt/images/stories/noticias/Resumos\\_R\\_Inverno2013.pdf](http://www.otoneuro.pt/images/stories/noticias/Resumos_R_Inverno2013.pdf)
31. Gazquez I, Requena T, Espinosa JM, Batuecas A, Lopez-Escamez JA Genetic and clinical heterogeneity in Meniere's disease. *Autoimmunity Reviews* 11 (2012) 925–926
32. Richard J. Wiet. American Hearing Lecture on Meniere's Disease. Ear Institute of Chicago [chicagoear.com](http://chicagoear.com)
33. Elina Hietikko, Jouko Kotimäki, Annaleena Okuloff, Martti Sorri & Minna Männikkö. A replication study on proposed candidate genes in Ménière's disease, and a review of the current status of genetic studies. *International Journal of Audiology* 2012; 51: 841–845
34. Audrey P. Calzada & Ivan A. Lopez & Luis Beltran Parrazal & Akira Ishiyama & Gail Ishiyama. Cochlin expression in vestibular endorgans obtained from patients with Meniere's Disease. *Cell Tissue Res* (2012) 350:373–384
35. Naoki Nishio, Masaaki Teranishi, Yasue Uchida, Saiko Sugiura, Fujiko Ando, Hiroshi Shimokata, Michihiko Sone, Hironao Otake, Ken Kato, Tadao Yoshida, Mitsuhiko Tagaya, Tatsuya Hibi, Tsutomu Nakashima. Polymorphisms in genes encoding aquaporins 4 and 5 and estrogen receptor  $\alpha$  in patients with Ménière's disease and sudden sensorineural hearing loss. *Life Sciences* 92 (2013) 541–546
36. M. Teranishi, Y. Uchida, N. Nishio, K. Kato, H. Otake, T. Yoshida, H. Suzuki, M. Sone, S. Sugiura, F. Ando, H. Shimokata & T. Nakashima. Polymorphisms in genes involved in the free-radical process in patients with sudden sensorineural hearing loss and Ménière's disease. *Free Radical Research*, June–July 2013; 47(6–7): 498–506
37. Teresa Requena & Irene Gazquez & Antonia Moreno & Angel Batuecas & Ismael Aran & Andres Soto-Varela & Sofia Santos-Perez & Nicolas Perez & Herminio Perez-Garrigues & Alicia Lopez-Nevot & Eduardo Martin & Ricardo Sanz & Paz Perez & Gabriel Trinidad & Marta E. Alarcon-Riquelme & Roberto Teggi & Laura Zagato & Miguel A. Lopez-Nevot & Jose A. Lopez-Escamez. Allelic variants in TLR10 gene may influence bilateral affectation and clinical course of Meniere's disease. *Immunogenetics* (2013) 65:345–355
38. Lopez-Escamez JA, Vilchez JR, Soto-Varela A, Santos-Perez S, Perez-Garrigues H, Aran I, et al. DRB1\*1101 allele may be associated with bilateral Meniere's disease. *Otol Neurotol* 2007;28:891–5.
39. Lopez-Escamez JA, Saenz-Lopez P, Acosta L, Moreno A, Gazquez I, Perez-Garrigues H, et al. Association of a functional polymorphism of PTPN22 encoding a lymphoid protein phosphatase in bilateral Meniere's disease. *Laryngoscope* 2010;120: 103–7
40. Irene Gázquez, Antonia Moreno, Teresa Requena, Jeff Ohmen, Sofia Santos-Perez, Ismael Aran, Andres Soto-Varela, Herminio Pérez-Garrigues, Alicia López-Nevot, Angel Batuecas, Rick A. Friedman, Miguel A. López-Nevot, Jose A. López-Escamez. Functional variants of MIF, INFG and TFNA genes are not associated with disease susceptibility or hearing loss progression in patients with Ménière's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2013) 270:1521–1529
41. Diana Arweiler-Harbeck, Freschta Saidi, Stephan Lang, Jürgen Peters, Winfried Siffert, Michael Adamzik. The -1364A/C Aquaporin 5 Gene Promoter Polymorphism Is Not Associated with Meniere's Disease. *ISRN Otolaryngology Volume 2012, Article ID 706896, 4 pages*
42. Yoo TJ, Yazawa Y, Tomoda K, Floyd R. Type II collagen-induced autoimmune endolymphatic hydrops in guinea pig. *Science*. 1983 Oct 7; 222(4619): 65-7.
43. A. Greco, A. Gallo, M. Fusconi, C. Marinelli, G.F. Macri, M. de Vincentiis. Meniere's disease might be an autoimmune condition? *Autoimmunity Reviews* 11 (2012) 731–738
44. Brookes G. Circulating immune complexes in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 112:536–40.
45. Irene Gazquez, Andres Soto-Varela, Ismael Aran, Sofia Santos, Angel Batuecas, Gabriel Trinidad, Herminio Perez-Garrigues, Carlos Gonzalez-Oller, Lourdes Acosta, Jose A. Lopez-Escamez. High Prevalence of Systemic Autoimmune Diseases in Patients with Meniere's Disease. *PLoS One* 2011; 6(10): e26759.
46. Derebery MJ. Allergic and immunologic features of Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011 Jun; 44(3):655-66.
47. Maria C Buniel, Katie Geelan-Hansen, Peter C Weber, and Vincent K Tuohy. Immunosuppressive therapy for autoimmune inner ear disease. *Immunotherapy*. 2009; 1(3): 425–434.

48. Arnold W, Niedermeyer HP. Herpes simplex virus antibodies in the perilymph of patients with Ménière disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Jan;123 (1):53-6
49. Selmani Z, Marttila T, Pyykkö I. Incidence of virus infection as a cause of Meniere's disease or endolymphatic hydrops assessed by electrocochleography. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005 Apr; 262(4):331-4.
50. Calenoff E, Zhao JC, Derlacki EL, Harrison WH, Selmeczi K, Dutra JC, Olson IR, Hanson DG. Patients with Ménière's disease possess IgE reacting with herpes family viruses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995 Aug; 121(8):861-4.
51. Welling DB, Daniels RL, Brainard J, Western LM, Prior TW. Detection of viral DNA in endolymphatic sac tissue from Ménière's disease patients. *Am J Otol.* 1994 Sep; 15 (5):639-43.
52. Dafydd Stephens, Ilmari Pyykko, Tadao Yoshida, Erna Kentala, Hilla Levo, Yrjö Auramo, Dennis Poe. The consequences of tinnitus in long-standing Ménière's disease. *Auris Nasus Larynx* 39 (2012) 469–474
53. Nicolás Pereira C., Carolina Espinoza G., Raimundo Concha P., Katherine Walker J. Enfermedad de Ménière: caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Hosp Clin Univ Chile* 2008; 19: 166 – 75
54. Masashi Furukawa, Tadashi Kitahara, Arata Horii, Atsuhiko Uno, Takao Imai, Yumi Ohta, Tetsuo Morihana, Hidenori Inohara, Yasuo Mishiro & Masafumi Sakagami. Psychological condition in patients with intractable Ménière's disease. *Acta Oto-Laryngologica*, 2013; 133: 584–589
55. Manzari L, Burgess AM, Curthoys IS. Vestibular function in Lermoyez syndrome at attack. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012 Feb;269(2):685-91
56. Schmidt PH, Schoonhoven R. Lermoyez's syndrome. A follow-up study in 12 patients. *Acta Otolaryngol.* 1989 May-Jun; 107(5-6):467-73.
57. Takeda N, Koizuka I, Doi K, Horii A, Nibu M, Nishiike S, Kitahara T, Kubo T. Three cases of Lermoyez's syndrome and its pathophysiology. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 1996 Feb;99(2):277-85.
58. Douglas J Lanska. Drop Attacks. *Med Link Neurology*, Originally released December 28, 2004; last updated April 15, 2013; expires April 15, 2016
59. Morales Angulo C, Gallo-Terán J. Vestibular drop attacks or Tumarkin's otolithic crisis in patients with Ménière's disease. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2005 Dec; 56(10): 469-71.
60. Loyola Medicine. What exacerbates Ménière's Disease? ©1995-2006 Loyola University Health System. Disponible em: [http://www.stitch.luc.edu/depts/otolarynx/patient\\_ed/pdf/ent%20menieres%20disease.pdf](http://www.stitch.luc.edu/depts/otolarynx/patient_ed/pdf/ent%20menieres%20disease.pdf)
61. Timothy C. Hain and the Vestibular Disorders Association. Began Paroxysmal Positional Vertigo (BPPV). Disponible em: [www.vestibular.org](http://www.vestibular.org)
62. G. Migliori, E. Battisti, M. Pari, N. Vitelli, C. Cingolani. A shifty diagnosis: Cogan's syndrome. A case report and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2009; 29:108-113
63. Charlotte L. Shupert, Bridget Kulick and the Vestibular Disorders Association. Vestibular Neuritis and Labyrinthitis Infections of the Inner Ear. Disponible em: [www.vestibular.org](http://www.vestibular.org)
64. Vestibular Disorders Association. Perilymph Fistula. Disponible em: [www.vestibular.org](http://www.vestibular.org)
65. Lloyd B. Minor, John P. Carey. Superior Canal Dehiscence A Cause of Balance and Hearing Problems. Vestibular Disorders Association. Disponible em: [www.vestibular.org](http://www.vestibular.org)
66. Committee on Hearing and Equilibrium. Ménière's Disease: criteria diagnosis and evaluation for reporting. *Trans Amer Acad Ophth Otolaryngol* 1972; 76:1462-4.
67. Committee on Hearing and Equilibrium. Ménière's Disease: criteria diagnosis and evaluation for reporting. *AAO-HNS Bulletin* 1985; 5 (July): 6-7
68. Timothy C. Hain, Chicago Dizziness and Hearing, last saved on October 6, 2013. Disponible em: <http://www.dizziness-and-balance.com/disorders/symptoms/tullio.html>
69. Anil K. Lalwani. *Current Diagnosis & Treatment in Otolaryngology – Head & Neck Surgery.* 2008 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
70. Toru Ohashi, Hirohito Nishino, Yoko Arai & Izumi Koizuka. Electrocochleography in Ménière's disease: recovery from adaptation of the auditory action potential. *Acta Oto-Laryngologica*, 2013; 133: 564–568
71. Shang Ying-ying, Diao Wen-wen, Ni Dao-feng, Gao Zhi-qiang, Xu Chun-xiao, Li Feng-rong. Study of cochlear hydrops analysis masking procedure in patients with Ménière's disease and ontologically normal adults. *Chinese Medical Journal* 2012;125(24):4449-4453
72. Basel T, Lütkenhöner B. Auditory threshold shifts after glycerol administration to patients with suspected Ménière's disease: a retrospective analysis. *Ear Hear.* 2013 May-Jun;34(3):370-84
73. Yi-Ho Young. Potential Application of Ocular and Cervical Vestibular-Evoked Myogenic Potentials in Ménière's Disease: A Review. *The American Laryngological, Rhinological and Otological Society, Inc. Laryngoscope* 123: February 2013
74. Min-Beom Kim, Jeusun Choi, Ga Young Park, Yang-Sun Cho, Sung Hwa Hong, Won-Ho Chung. Clinical Value of Vestibular Evoked Myogenic Potential in Assessing the Stage and Predicting the Hearing Result in Ménière's Disease. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* Vol. 6, No. 2: 57-62, June 2013

75. Meniere's Society 2013. Disponível em: <http://www.menieres.org.uk/information-and-support/visiting-ent-diagnosis-and-testing>
76. Hideo Yamake, Kishiko Sunami, Hiroyoshi Iguchi, Hiramori Sakamoto, Toshio Imoto & Helge Rask-Andersen. Assessment of Meniere's disease from a radiological aspect – saccular otoconia as a cause of Meniere's disease? *Acta Oto-Laryngologica*, 2012; 132: 1054–1060.
77. Takenori Miyashita, Yoshihiro Toyama, Ryuhei Inamoto, Nozomu Mori. Evaluation of the vestibular aqueduct in Ménière's disease using multiplanar reconstruction images of CT. *Auris Nasus Larynx* 39 (2012) 567–571
78. Young Joon Seo, Jinna Kim, Jae Young Choi, Won Sang Lee. Visualization of endolymphatic hydrops and correlation with audio-vestibular functional testing in patients with definite Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx* 40 (2013) 167–172
79. Masahiro Kato, Makoto Sugiura, Mariko Shimono, Tadao Yoshida, Hironao Otake, Ken Kato, Masaaki Teranishi, Michihiko Sone, Masahiro Yamazaki, Shinji Naganawa & Tsutomu Nakashima. Endolymphatic hydrops revealed by magnetic resonance imaging in patients with atypical Meniere's disease. *Acta Oto-Laryngologica*, 2013; 133: 123–129
80. D. Monzani, M.R. Barillari, M. Alicandri Ciuffelli, E. Aggazzotti Cavazza, V. Neri, L. Presutti, E. Genovese 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 otorhinolaryngologica italica* 2012;32:393-403
81. Laurel M. Fisher, M. Jennifer Derebery, Rick A. Friedman. Oral Steroid Treatment for Hearing Improvement in Ménière's Disease and Endolymphatic Hydrops. 33:1685Y1691 \_ 2012, *Otology & Neurotology*, Inc.
82. Adriana Pontin Garcia, Mauricio Malavasi Ganança, Flávia Salvaterra Cusin, Andreza Tomaz, Fernando Freitas Ganança, Heloisa Helena Caovilla. Vestibular rehabilitation with virtual reality in Ménière's disease. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 79 (3) May/June 2013
83. Dafydd Stephens, Ilmari Pyykk, Erna Kentala, Hilla Levo & Jyrki Rasku. The effects of Ménière's disorder on the patient's significant others. *International Journal of Audiology* 2012; 51: 858–863
84. Kim, S.H., Choi, H.S., Koh, S.H., Hwang, C.-S. & Lee, W.-S. The reevaluation of a single low dose of streptomycin powder in chemical labyrinthectomy for ménière's disease: Our experience in ninety-eight patients. 2012 Blackwell Publishing Ltd \_ *Clinical Otolaryngology* 37, 470–496
85. Silvia Quagliari, Omar Gatti, Elisabetta Rebecchi, Marco Manfrin, Carmine Tinelli, Eugenio Mira, Marco Benazzo. Intratympanic gentamicin treatment 'as needed' for Meniere's disease. Long-term analysis using the Kaplan–Meier method. *Eur Arch Otorhinolaryngol* DOI 10.1007/s00405-013-2597-7
86. Paul R. Lambert, Shaun Nguyen, Kenneth S. Maxwell, Debara L. Tucci, Lawrence R. Lustig, kMalcolm Fletcher, Moraye Bear, LCarl LeBel. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study to Assess Safety and Clinical Activity of OTO-104 Given as a Single Intratympanic Injection in Patients With Unilateral Ménière's Disease. 33:1257-1265 \_ 2012, *Otology & Neurotology*, Inc.
87. Eduardo Martin Sanz, Zschaeck Luzardo Christiane, Gonzalez Juliao Manuel, Mato Patino Teresa, Rodriñañez Riesco Laura, Rafael Barona De Guzmán, Sanz Fernandez Ricardo. Control of Vertigo After Intratympanic Corticoid Therapy for Unilateral Ménière's Disease: A Comparison of Weekly Versus Daily Fixed Protocols. 34:1429-1433 \_ 2013, *Otology & Neurotology*, Inc.
88. Nathalie Gabra, Issam Saliba. The Effect of Intratympanic Methylprednisolone and Gentamicin Injection on Ménière's Disease. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery* 2013 148: 642 originally published online 11 January 2013
89. Martin Schlegel, Dominique Vibert, Sebastian R. Ott, Rudolf Häusler, Marco Domenico Caversaccio. Functional Results and Quality of Life After Retrosigmoid Vestibular Neurectomy in Patients With Ménière's Disease. 33:1380-1385 \_ 2012, *Otology & Neurotology*, Inc.
90. Tadashi Kitahara, Munehisa Fukushima, Atsuhiko Uno, Takao Imai, Yumi Ohta, Tetsuo Morihana, Takefumi Kamakura, Arata Horii, Hidenori Inohara. Long-term results of endolymphatic sac drainage with local steroids for intractable Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx* 40 (2013) 425–430
91. Josee Paradis, Amanda Hu, and Lorne S. Parnes. Endolymphatic Sac Surgery Versus Intratympanic Gentamicin for the Treatment of Intractable Ménière's Disease: A Retrospective Review With Survey. 34:1434-1437 \_ 2013, *Otology & Neurotology*, Inc.
92. Gentine A., Martin E., Schultz Ph., Debry Ch., Charpiot A. Lateral semicircular canal plugging: A simple and effective surgical treatment against incapacitating Meniere's disease. *Rev Laryngol Otol Rhinol*, 2008; 129, 1: 11-16
93. Anne Charpiot, Dominique Rohmer, and André Gentine Lateral Semicircular Canal Plugging in Severe Ménière's Disease: A Clinical Prospective Study About 28 Patients. 2010, *Otology & Neurotology*, Inc 31: 237-240

94. Benjamin Laoder, David Beicht, Jafar-Sasan Hamzavi, Peter Franz. Tenotomy of the stapedius and tensor tympani muscles reduces subjective dizziness handicap in definite Meniere's disease. *Acta Oto-Laryngologica*, 2013; 133: 368–372