

# Intervenções para doença de Ménière à luz das revisões sistemáticas Cochrane

Osmar Clayton Person<sup>I</sup>, Camila Simão Teixeira de Andrade<sup>II</sup>, Lívia Franchi<sup>III</sup>, João Paulo Bispo Gonçalves<sup>IV</sup>, Maria Eduarda dos Santos Puga<sup>V</sup>, Álvaro Nagib Atallah<sup>VI</sup>

Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil

## RESUMO

**Contextualização:** A doença de Ménière é uma síndrome vestibular episódica, relacionada ao acúmulo de endolinfa no ducto coclear e no vestíbulo. A sintomatologia envolve a tríade vertigem, zumbido e perda auditiva, podendo ser incapacitante. **Objetivos:** Este estudo avaliou a efetividade das intervenções para a doença de Ménière, segundo as revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane. **Métodos:** Trata-se de *overview* de revisões sistemáticas Cochrane. Procedeu-se à busca na Cochrane Library (2021), sendo utilizado o termo MeSH “vertigo”. Todos os estudos relacionados à doença de Ménière foram incluídos. O desfecho primário de análise foi a melhora clínica. Foram avaliados desfechos secundários, sendo a melhora dos parâmetros audiométricos, da qualidade de vida e eventos adversos. **Resultados:** Sete estudos foram incluídos, totalizando 17 ensaios clínicos randomizados (ECRs) (n = 639 participantes). A utilização de diuréticos, a restrição de sal, cafeína e álcool e a terapia com pressão negativa não apresentaram evidência de efetividade. Houve evidência baixa e limitada para injeção intratimpânica de esteroides e injeção intratimpânica de gentamicina. A evidência foi insuficiente para o tratamento com betaistina e para o tratamento cirúrgico. Os estudos mostraram risco de redução dos níveis auditivos com injeção intratimpânica de gentamicina. **Discussão:** Houve heterogeneidade e a amostragem não permite concluir atualmente sobre a efetividade de qualquer intervenção proposta. Sugere-se a realização de novos ECRs, de qualidade, seguindo-se as recomendações do CONSORT Statement para melhor elucidação da questão. **Conclusão:** Não há suporte com bom nível de evidência atualmente para qualquer intervenção terapêutica para a doença de Ménière, à luz das revisões sistemáticas da Cochrane.

**PALAVRAS-CHAVE:** Prática clínica baseada em evidências, revisão sistemática, terapêutica, tontura, doença de Ménière

<sup>I</sup>Doutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Professor titular de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.

<sup>II</sup><https://orcid.org/0000-0002-2221-9535>

<sup>III</sup>Aluna de graduação em Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.

<sup>IV</sup><https://orcid.org/0000-0001-8505-1912>

<sup>V</sup>Aluna de graduação em Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.

<sup>VI</sup><https://orcid.org/0000-0001-9586-8520>

<sup>VII</sup>Médico residente de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.

<sup>VIII</sup><https://orcid.org/0000-0002-2644-6321>

<sup>IX</sup>Doutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Especialista em Informação no Centro Cochrane do Brasil, São Paulo, Brasil.

<sup>X</sup><https://orcid.org/0000-0001-8470-861X>

<sup>XI</sup>Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>XII</sup><https://orcid.org/0000-0003-0890-594X>

Editor responsável por esta seção:

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

Endereço para correspondência:

Osmar Clayton Person

Serviço de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA)

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

Tel. (11) 21418555 — E-mail: [operson@prof.unisa.br](mailto:operson@prof.unisa.br)

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.

Entrada: 13 de outubro de 2021. Última modificação: 13 de outubro de 2021. Aceite: 13 de outubro de 2021.

## CONTEXTUALIZAÇÃO

A tontura é um sintoma bastante frequente e que pode estar relacionada a até 20% dos atendimentos médicos. Na maioria dos casos o fator causal pode ser identificado e o tratamento instituído. A maior parte associa-se às doenças do labirinto, conhecidas como labirintopatias ou vestibulopatias. Os sintomas vestibulares são agrupados em síndromes, sendo a aguda, a episódica e a crônica, classificadas de acordo com o tempo de duração e a frequência dos sintomas.<sup>1</sup>

A doença de Ménière é uma síndrome episódica, relacionada a quadros intermitentes de manifestação sintomática, cuja tríade clássica (vertigem, zumbido e perda auditiva) é bem conhecida. Suas características clínicas foram inicialmente descritas por Prosper Ménière em 1861 e, atualmente, sabe-se que a doença assume um padrão de herança genética, correspondendo a um padrão autossômico dominante de herança com penetrância incompleta e expressividade variável.<sup>2</sup>

A fisiopatologia da doença de Ménière ainda não está bem definida. A hidropsia endolinfática no ducto coclear e no vestíbulo é um achado frequente, mas não explica por si toda a manifestação da doença de Ménière, sobretudo a frequência das crises vertiginosas e a perda auditiva de característica progressiva, que frequentemente ocorre nessa doença.<sup>3</sup>

A evolução do conceito de doença de Ménière teve alicerce em 2015 com consenso da Sociedade Bárány, composta por membros da Academia Americana de Otorrinolaringologia e pelas Sociedades Europeia, do Japão e da Coreia. A doença de Ménière passou a ser caracterizada por dois ou mais episódios de vertigem com duração de 20 minutos a 12 horas, com audiometria demonstrando perda auditiva em frequências graves e médias na orelha acometida. Essa condição deve estar permeada de sintomas auditivos flutuantes (zumbido, plenitude auricular e hipoacusia), sem condição nosológica outra que justifique sua ocorrência.<sup>4</sup>

A Academia Americana de Otorrinolaringologia publicou, em 2020, um *guideline* com grau de recomendação para as práticas clínicas relacionadas à doença de Ménière. Por ele, ficou recomendada uma abordagem personalizada para o paciente com doença de Ménière, devendo a escolha do tratamento ser discutida com o paciente, ponderando benefícios e malefícios de cada medida, avaliando possíveis gatilhos que desencadeiem as crises, como fatores atrelados à alimentação, alergias e estresse.<sup>5,6</sup>

Muitas intervenções terapêuticas, medicamentosas e não medicamentosas, são descritas na literatura como possivelmente eficazes no controle dos sintomas relacionados à doença de Ménière. Entretanto, nenhum tratamento é definido como melhor com base em efetividade para a doença de Ménière.<sup>4</sup> Essa lacuna motivou-nos à realização desse estudo na busca das melhores evidências disponíveis na literatura

acerca da efetividade das intervenções terapêuticas propostas para a doença de Ménière.

## OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo sumarizar as evidências de revisões sistemáticas da Cochrane, referentes à eficácia das intervenções para tratamento da doença de Ménière.

## METODOLOGIA

### Desenho de estudo

Trata-se de *overview* de revisões sistemáticas publicadas na Cochrane Library. Não houve restrições relativas ao local, data e idioma em que os estudos foram publicados.

### Crítérios de inclusão

#### *Tipos de participantes*

Foram incluídas todas as revisões sistemáticas que envolveram ensaios clínicos randomizados (ECRs) com intervenções terapêuticas primárias em humanos, envolvendo a doença de Ménière, e que constam no banco de dados Cochrane Library. Não houve restrição de idade para inclusão dos participantes.

#### *Tipos de intervenções*

Foram consideradas todas as intervenções terapêuticas para a doença de Ménière. As intervenções puderam ser comparadas a placebo ou qualquer outro controle, medicamentoso ou não.

#### *Tipos de resultados*

Foram considerados quaisquer resultados. Para o desfecho primário de análise foi avaliada a melhora clínica e, para desfechos secundários, foram avaliadas a melhora nos parâmetros audiométricos, a evolução da doença, a melhora na qualidade de vida e a ocorrência de eventos adversos.

### Processo de busca e seleção de estudos

A busca por revisões sistemáticas foi realizada em 19 de setembro de 2021 na Cochrane Library, utilizando a terminologia oficial do MeSH (Medical Subject Headings) e da Cochrane Library (via Wiley). Foi utilizado o termo “vertigo”. A estratégia de busca pode ser visualizada na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Estratégia de busca

#1 MeSH descriptor: [Vertigo] this term only	32
ID Search Hits	
#1 MeSH descriptor: [Vertigo] this term only	32
Date Run:	09/19/2021 15:08:08

As análises dos estudos, bem como a extração dos dados, foram realizadas respeitando os critérios de inclusão descritos.

Todas as revisões encontradas foram analisadas a partir do texto completo. A extração dos dados foi realizada a partir dos arquivos originais das revisões sistemáticas.

Utilizou-se uma folha de extração predeterminada, contendo os seguintes pontos principais: ano de publicação, nome dos autores e título da revisão, número de estudos primários, tipos e número de participantes, intervenções e resultados, análise de viés e suas justificativas, detalhes de grupos de intervenção, duração e parâmetros, período de acompanhamento e, quando presentes, valores estatísticos em metanálise, risco relativo, diferenças entre médias padronizadas ou não padronizadas e intervalo de confiança.

As análises quantitativas utilizadas das variáveis contínuas foram agrupadas em diferença média (*mean difference*, MD) ou diferença média padronizada (*standardized mean difference*, SMD) com intervalos de confiança de 95% (95% IC).

## RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou em setembro de 2021 um total de 32 revisões sistemáticas na Cochrane Library. Dessas, foram encontradas 7 revisões sistemáticas realizadas para avaliar estratégias terapêuticas para a doença de Ménière. Todos esses estudos foram incluídos, totalizando 17 ensaios clínicos randomizados, que avaliaram 639 participantes.

As características desses estudos incluídos foram resumidas e apresentadas na **Tabela 2**.<sup>7-13</sup>

## DISCUSSÃO

A doença de Ménière corresponde à entidade frequente nos consultórios médicos e, por vezes, nos prontos-socorros. Um dos mais recentes estudos epidemiológicos foi realizado na Inglaterra, em 2014, e descreveu uma prevalência de 270 casos de doença de Ménière por 100.000 habitantes.<sup>14</sup> Não obstante, seu tratamento ainda é obscuro e requer experiência do profissional que conduz o caso. A melhora clínica muitas vezes tarda a vir e o paciente esboça nítido sofrimento durante as crises. A tontura de característica vertiginosa é o sintoma mais comum da tríade clássica e geralmente aquele que mais se associa ao desconforto do paciente.

Antes de mais nada, é preciso firmar o diagnóstico, visto que outras condições podem manifestar sintomatologia parecida.

Muitos tratamentos foram propostos e são utilizados no tratamento da doença de Ménière. Entretanto, atualmente, vislumbra-se muito frequentemente o uso de betaistina.

A Colaboração Cochrane realizou uma revisão sistemática em 2001 (7 ECRs; n = 243), que não permitiu conclusão com bom nível de evidência, devido à heterogeneidade dos ensaios clínicos realizados e incluídos até aquele momento.<sup>7</sup> Em 2016, a Cochrane realizou outra revisão sistemática<sup>15</sup> para avaliar a efetividade da betaistina para vertigem, mas nessa revisão foram incluídas outras condições associadas ao sintoma que não apenas a doença de Ménière. A metanálise evidenciou 30% de melhora da vertigem em pacientes tratados com betaistina, mas é necessária a realização de novos estudos para maior robustez da evidência. Nesse contexto, sugerem-se estudos que avaliem a doença de Ménière em subgrupo separado das demais entidades relacionadas à vertigem, considerando tratar-se de condição de maior especificidade clínica, associada a mecanismos fisiopatológicos próprios.

O tratamento cirúrgico dos casos de doença de Ménière é reservado àqueles pacientes com vertigem incapacitante. Felizmente, trata-se de poucos casos, mas essa infrequência de intervenções dificulta as pesquisas relativas a essa modalidade de tratamento. Uma revisão sistemática realizada pela Cochrane em 2013<sup>8</sup> (2 ECRs; n = 59) não demonstrou benefício da descompressão do saco endolinfático até então. Nota-se que a evidência é limitada e insuficiente, sendo necessária a realização de novos estudos primários de qualidade. Nessa situação, é necessária cautela dos médicos quando da indicação de tratamento cirúrgico, devendo a indicação ser devidamente discutida com o paciente para tomada de decisão conjunta.

Outra revisão sistemática Cochrane, realizada em 2011,<sup>9</sup> avaliou o uso de corticosteroides para tratamento das manifestações clínicas da doença de Ménière. Um único estudo foi incluído (n = 22), que demonstrou melhora da vertigem em pacientes submetidos à injeção intratimpânica de dexametasona, não sendo reportados eventos adversos. Entretanto, evidentemente, novos ensaios clínicos são necessários para elucidação e melhor evidência.

A utilização de diuréticos no tratamento da doença de Ménière é comum na prática clínica, objetivando a redução da pressão endolinfática, mas não encontrou respaldo na revisão sistemática realizada pela Cochrane em 2006,<sup>10</sup> quando de forma surpreendente, nenhum ECR foi identificado para inclusão, apesar da prática corrente entre os médicos. Na condição, é fundamental a realização de estudos primários que permeiem conclusão acerca dessa possibilidade terapêutica.

A intervenção com pressão positiva também foi avaliada pela Cochrane (2015).<sup>11</sup> Foram avaliados cinco ECRs (n = 265 participantes), mas as diferenças e fragilidades metodológicas limitaram bastante a obtenção de bom nível de evidência, sendo necessária a realização de novos ensaios clínicos.

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

Autores/ano	Amostra	Intervenção	Viés	Resultados	Conclusão
James & Burton/2001 <sup>7</sup>	7 ECR n = 243	Betaistina versus placebo para tratamento da doença de Ménière	baixo a incerto	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nenhum ECR avaliou adequadamente o efeito da betaistina na vertigem</li> <li>- a maioria dos estudos sugeriu melhora da vertigem com betaistina e alguns sugerem melhora do zumbido, mas esse efeito pode ter sido gerado por viés metodológico</li> <li>- nenhum ECR encontrou melhora da perda auditiva com betaistina</li> <li>- um estudo de melhor qualidade encontrou melhora do zumbido em 35 pacientes tratados com betaistina em comparação com placebo.</li> <li>- ausência de eventos adversos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- evidência insuficiente</li> <li>- estudos de baixa qualidade e heterogêneos</li> <li>- necessidade de novos estudos de qualidade</li> </ul>
Pullens e cols./2013 <sup>8</sup>	2 ECR n = 59	Cirurgia de descompressão de saco endolinfático versus timpanotomia para colocação de tubo de ventilação ou mastoidectomia simples para tratamento da doença de Ménière	baixo a incerto	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nenhum efeito benéfico foi encontrado no tratamento cirúrgico de descompressão de saco endolinfático em comparação com tubo de ventilação ou mastoidectomia simples na melhora clínica da doença de Ménière</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- evidência insuficiente para conclusão da efetividade da cirurgia para descompressão do saco endolinfático para melhora da doença de Ménière</li> </ul>
Phillips & Westerber/2011 <sup>9</sup>	1 ECR n = 22	Injeção intratimpânica de dexametasona (4 mg) versus placebo para controle dos sintomas da doença de Ménière	baixo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- um único ECR identificado apresentou resultado significativo em reduzir a vertigem em pacientes com doença de Ménière em até 24 meses após o tratamento</li> <li>- melhora funcional (90% versus 42% no placebo)</li> <li>- melhora de classe (82% versus 57%)</li> <li>- melhora no escore do Dizziness Handicap Inventory – 60,4 versus 41,3)</li> <li>- melhora subjetiva da vertigem (90% versus 57%)</li> <li>- ausência de eventos adversos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- evidência limitada</li> <li>- necessidade de novos ECRs</li> </ul>
Thirlwall & Kundu/2006 <sup>10</sup>	0 ECR n = 0	Intervenção com diuréticos versus placebo para doença de Ménière	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- não foram encontrados ensaios com qualidade suficiente que permita avaliar o escopo dessa proposta de revisão sistemática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- evidência insuficiente</li> <li>- não há boa evidência que permita avaliar a efetividade de diuréticos para tratamento das manifestações de vertigem, zumbido e perda auditiva associados à doença de Ménière</li> </ul>

Continua...

Tabela 2. Continuação.

Autores/ano	Amostra	Intervenção	Viés	Resultados	Conclusão
van Sonsbeek e cols./2015 <sup>11</sup>	5 ECR n = 265	Intervenção com pressão positiva versus placebo para avaliar melhora clínica da doença de Ménière	Baixo a moderado	<ul style="list-style-type: none"> <li>- para avaliação de melhora da tontura, os estudos apresentaram diferenças metodológicas de mensuração, que foram impeditivas à análise. Um estudo, em escala de mensuração de 0 a 100 mostrou diferença significativa favorável à terapia de pressão positiva (DM = -21; 95% IC: -35,47 a -6,73)</li> <li>- para perda de audição, houve resposta favorável ao grupo placebo, que mostrou melhora média de 7,38 decibéis (DM, IC95%; 2,51 a 12,25; 2 ECRs, n=123)</li> <li>- não foi possível analisar melhora do zumbido, devido à heterogeneidade</li> <li>- não houve eventos adversos</li> </ul>	- não há evidência que a terapia com pressão positiva melhore vertigem, zumbido e perda auditiva associados à doença de Ménière
Pullens & van Benthem/2011 <sup>12</sup>	2 ECR n = 50	Injeção intratimpânica de gentamicina versus placebo para controle da vertigem da doença de Ménière	baixo a alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ambos os estudos incluídos descreveram redução significativa da vertigem, mas não foi possível a realização de metanálise, devido à heterogeneidade dos estudos</li> <li>- um estudo descreveu piora da audição no grupo tratado com gentamicina em 25% (n = 4) dos pacientes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- evidência baixa e limitada</li> <li>- a gentamicina intratimpânica pode ser efetiva no controle da vertigem da doença de Ménière, mas há risco de piora da perda auditiva</li> <li>- novos estudos de qualidade são necessários para elucidação da questão</li> </ul>
Hussain e cols./2018 <sup>13</sup>	0 ECR n = 0	Restrição de sal, cafeína e álcool na melhora das manifestações clínicas da doença de Ménière	-	- não foram encontrados ECRs que permitam refutar ou não uma associação entre dieta com restrição de sal, cafeína e álcool nas manifestações clínicas da doença de Ménière	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ausência de evidência</li> <li>- recomenda-se a realização de ECRs de qualidade para elucidação da questão</li> </ul>

ECR = ensaios clínicos randomizado; DM = diferença das médias; IC = intervalo de confiança.

O tratamento com injeção intratimpânica de gentamicina foi avaliado em 2011 pela Cochrane<sup>12</sup> e, embora os resultados dos dois ECRs incluídos tenham sido promissores no que tange a melhora da vertigem, a amostragem (n = 50) e as diferenças metodológicas dos estudos foram limitantes para melhor caracterizar a evidência. Além disso, a descrição de um dos estudos quanto à piora do nível auditivo de 25% dos pacientes tratados com gentamicina desperta alerta e cautela sobre a utilização sem a realização de novos ensaios clínicos de qualidade.

A restrição de sal, cafeína e álcool objetivando a melhora clínica da doença de Ménière também foi avaliada pela Cochrane (2018),<sup>13</sup> mas nenhum ensaio clínico

randomizado foi identificado que permitisse análise da condição, não havendo, portanto, evidência e sendo empírica essa intervenção do ponto de vista da melhor evidência para a prática clínica.

Os achados da análise geral das revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane para tratamento da doença de Ménière, até o momento, não permitem concluir bom nível de evidência para qualquer intervenção analisada. Recomenda-se a realização de novos ensaios clínicos de qualidade metodológica e atenção dos pesquisadores quanto ao relato de resultados desses estudos primários, sugerindo-se a utilização do CONSORT Statement para as devidas descrições dos achados desses estudos.

## CONCLUSÃO

As intervenções propostas para tratamento da doença de Ménière não encontram respaldo com bom nível de evidência nas revisões sistemáticas conduzidas pela Colaboração Cochrane, até o momento. Os estudos primários realizados

apresentam limitações metodológicas, são heterogêneos e, em geral, com baixa amostragem, o que limita muito a busca por evidência de qualidade. A análise de muitos desfechos de interesse depende ainda da realização de novos ensaios clínicos de qualidade, sugerindo-se que os pesquisadores sigam as recomendações do CONSORT Statement para relato desses ensaios clínicos.

## REFERÊNCIAS

1. Strupp M, Brandt T. Peripheral vestibular disorders. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(1):81-9. PMID: 23254559.2; <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835c5fd4>.
2. Friberg U, Stahle J, Svedberg A. The natural course of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1984;406:72-7. PMID: 6591717; <https://doi.org/10.3109/00016488309123007>.
3. Albernaz PLM. Menière's Disease and Disorders of the Carbohydrate Metabolism Involving the Inner Ear. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2019;23(2):218-220. PMID: 30956708; <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673698>.
4. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, et al. Diagnostic criteria for Ménière's disease. *J Vestib Res*. 2015;25(1):1-7. PMID: 25882471; <https://doi.org/10.3233/VES-150549>.
5. Kirby SE, Yardley L. The contribution of symptoms of posttraumatic stress disorder, health anxiety and intolerance of uncertainty to distress in Ménière's disease. *J Nerv Ment Dis*. 2009;197(5):324-9. PMID: 19440105; <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181a20866>.
6. Takeda T, Takeda S, Kakigi A. A possible mechanism of the formation of endolymphatic hydrops and its associated inner ear disorders. *Auris Nasus Larynx*. 2020;47(1):25-41. PMID: 31623941; <https://doi.org/10.1016/j.anl.2019.09.005>.
7. James AL, Burton MJ. Betahistine for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2001(1):CD001873. PMID: 11279734; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001873>.
8. Pullens B, Verschuur HP, van Benthem PP. Surgery for Ménière's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(2):CD005395. PMID: 23450562; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005395.pub3>.
9. Phillips JS, Westerberg B. Intratympanic steroids for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD008514. PMID: 21735432; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008514.pub2>.
10. Thirlwall AS, Kundu S. Diuretics for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD003599. PMID: 16856015; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003599.pub2>.
11. van Sonsbeek S, Pullens B, van Benthem PP. Positive pressure therapy for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD008419. PMID: 25756795; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008419.pub2>.
12. Pullens B, van Benthem PP. Intratympanic gentamicin for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(3):CD008234. PMID: 21412917; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008234.pub2>.
13. Hussain K, Murdin L, Schilder AG. Restriction of salt, caffeine and alcohol intake for the treatment of Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):CD012173. PMID: 30596397; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012173.pub2>.
14. Ribeiro D, Caroça C, Paço J. Epidemiology of Ménière's Disease: Literature Review. *Gazeta Médica*. 2017;1(4):33-42. Disponível em: <https://www.gazetamedica.pt/index.php/gazeta/article/view/35>. Acessado em 2021 (18 out).
15. Murdin L, Hussain K, Schilder AG. Betahistine for symptoms of vertigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(6):CD010696. PMID: 27327415; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010696.pub2>.