

Otimizando o componente farmacológico da terapia integrada da vertigem

Optimizing the pharmacological component of integrated balance therapy

Maurício Malavasi Ganança ¹, Heloisa Helena Caovilla ², Mário Sérgio Lei Munhoz ³, Cristina Freitas Ganança ⁴, Maria Leonor Garcia da Silva ⁵, Flavio Serafini ⁶, Fernando Freitas Ganança ⁷

Palavras-chave: doença de ménière/tratamento, doenças do labirinto, tontura, vertigem.

Keywords: meniere's disease/therapy, labyrinth diseases, dizziness, vertigo.

Resumo / Summary

A farmacoterapia é opção importante no tratamento das vestibulopatias periféricas. **Objetivo:** Identificar a medicação que otimiza a terapia integrada da vertigem (TIV) na doença de Ménière e em outras vestibulopatias periféricas. **Material e Método:** Estudo de casos em que pacientes com doença de Ménière ou outras vestibulopatias periféricas receberam TIV com betaistina, cinarizina, clonazepam, flunarizina, Ginkgo biloba ou sem medicação durante 120 dias. **Resultados:** Na doença de Ménière, TIV com qualquer um dos medicamentos foi mais eficaz do que TIV sem medicação, após 60 dias; a betaistina foi mais efetiva que todas as outras drogas, após 60 e 120 dias. Nas outras vestibulopatias periféricas, diferenças significantes foram observadas entre TIV com betaistina, cinarizina, clonazepam ou flunarizina e TIV sem medicação após 60 dias e todas as drogas foram mais efetivas que TIV sem medicação após 120 dias; betaistina, cinarizina ou clonazepam foram igualmente efetivos e betaistina foi mais efetiva que flunarizina e Ginkgo biloba. Os tratamentos foram bem tolerados. **Conclusões:** TIV incluindo medicação é mais efetiva que sem medicação na doença de Ménière ou em outras vestibulopatias periféricas. Betaistina foi o medicamento mais efetivo na doença de Ménière e tão eficaz quanto cinarizina ou clonazepam em outras vestibulopatias periféricas.

Drug treatment is an important option for the treatment of peripheral vestibular diseases. **Aim:** To identify the drug component associated with optimal integrated balance therapy (IBT) for Ménière's disease or other peripheral vestibular disorders. **Materials and Methods:** Analysis of a series of patients with Ménière's disease patients or patients with other peripheral vestibular disorders that received IBT involving either no medication or betahistine, cinnarizine, clonazepam, flunarizine or Ginkgo biloba during 120 days. **Results:** In Ménière's disease, significant differences were observed for all drug therapies (60 days) versus no medication; betahistine was significantly more effective than all other drugs at 60 and 120 days. For non-Ménière's disorders, significant differences were observed among betahistine, cinnarizine, clonazepam and flunarizine and no medication after 60 days; all drug therapies were significantly more effective than no medication after 120 days; betahistine, cinnarizine or clonazepam were equally effective and betahistine was more effective than flunarizine and EGb 761. All treatment options were well tolerated. **Conclusions:** Drug therapies were more effective than no medication in the IBT for patients with Ménière's disease or other peripheral vestibular disorders. Betahistine was the most effective medication for patients with Ménière's disease and was as effective as cinnarizine and clonazepam for other peripheral vestibular disorders.

¹ Professor Titular de Otorrinolaringologia, Universidade Federal de São Paulo, Brasil - Coordenador do Programa de Mestrado em Ciências do Movimento Corporal, Universidade Bandeirante de São Paulo.

² Professor Associado, Livre-Docente da Disciplina de Otoneurologia, Universidade Federal de São Paulo.

³ Associate Professor and Head of the Discipline of Neurotology, Universidade Federal de São Paulo, Brasil.

⁴ Master of Arts in Human Communication Disturbances, Universidade Federal de São Paulo, Brasil.

⁵ Mestre em Otorrinolaringologia, Universidade Federal de São Paulo.

⁶ Doutor em Otorrinolaringologia, Universidade Federal de São Paulo.

[7] Doctor of Sciences, Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, UNIFESP-EPM. Affiliated Professor Responsible for the Section of Vestibular Rehabilitation of the Discipline of Neurotology, UNIFESP-EPM. Responsible for the Discipline of Vestibular Rehabilitation, Mastership in Neuromotor Rehabilitation Sciences, UNIBAN.

Disciplina de Otoneurologia, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Maurício Malavasi Ganança - Rua Dr. Eduardo de Souza Aranha 99 cj 62. 04543-120 São Paulo Brazil.

E-mail: mauricio.gananca@globo.com

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 15 de novembro de 2005. cod. 1580.

Artigo aceito em 2 de setembro de 2006.

INTRODUÇÃO

De acordo com estudos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo e revisões da literatura, as estratégias monoterapêuticas podem não ser suficientes para a resolução completa da vertigem.¹ Um diagnóstico preciso é essencial para o controle da vertigem.^{1,2} A combinação de história clínica e achados otoneurológicos leva à detecção de lesões e ao diagnóstico. Além de seu valor clínico, a avaliação otoneurológica pode contribuir para a definição do tratamento e o prognóstico e também dá suporte ao acompanhamento dos pacientes.³

Embora existam muitas opções para o alívio ou a resolução da vertigem vestibular e dos sintomas associados, o esquema terapêutico deve ser projetado com base no distúrbio específico dos pacientes, levando em consideração a resolução das doenças subjacentes, o controle da vertigem e dos sintomas neurovegetativos e psicoafetivos relacionados, a melhora da compensação vestibular e a prevenção dos fatores agravantes.^{1,4} Um rápido início da ação terapêutica é essencial para restaurar o bem-estar dos pacientes e o tratamento deve ser bem tolerado com uma baixa incidência de efeitos adversos.¹

Os resultados terapêuticos em pacientes com vertigem vestibular melhoram significativamente com o uso concomitante de controle etiológico, farmacoterapia, exercícios de reabilitação vestibular personalizados, controle dietético e modificações no estilo de vida. O uso de uma modalidade terapêutica combinada pode levar à melhora ou resolução mais rápidas e mais duradouras da vertigem do que com a monoterapia.¹

Os efeitos placebo e nocebo também estão presentes na prática clínica.^{4,5} Em um estudo controlado com placebo e droga ativa, foi observado que a melhora ou a resolução da vertigem ocorreu em apenas 14,7% dos pacientes não-tratados e em 40,1% dos controles que receberam placebo; quando apenas a causa presumida foi tratada, 36,9% dos pacientes apresentaram melhora.⁶ O tratamento etiológico é essencial, mas não parece oferecer ao paciente uma melhora significativa ou a resolução dos sintomas de vertigem, quando usado isoladamente.⁶ Para promover a compensação vestibular, os exercícios de reabilitação podem incluir habituação de respostas anormais, exercícios de controle postural, interação visual-vestibular e atividades de condicionamento.^{1,7-8} Os exercícios de reabilitação vestibular foram eficientes em 51,1% dos pacientes quando usados isoladamente.⁶ Má nutrição e maus hábitos alimentares são fatores agravantes comuns ou mesmo possíveis etiologias da vertigem.^{1,8-9} Modificações na dieta e nos hábitos alimentares melhoraram a vertigem em 42,2% dos pacientes com vestibulopatias.⁶

Várias drogas antivertiginosas seguras e eficazes encontram-se atualmente disponíveis. A experiência clínica mostrou que 16 mg de betaistina, três vezes ao dia; ^{12,5} mg

de cinarizina, três vezes ao dia; 0,5 mg de clonazepam, duas vezes ao dia; 5 mg de flunarizina, duas vezes ao dia, ou 80 mg de extrato de Ginkgo biloba (EGb 761), três vezes ao dia, podem ser úteis no controle da vertigem.^{3,6,8}

Há evidência de uma correlação inversa significativa entre a atividade antivertiginosa de clonazepam, cinarizina ou flunarizina e suas doses diárias.¹⁰⁻¹¹ A betaistina promove e facilita a compensação vestibular central.¹²⁻¹⁴ EGb 761 acelera o equilíbrio postural e locomotor e a recuperação das funções oculomotoras.¹⁵

A betaistina é um antagonista do heterorreceptor H₃ e um agonista do receptor H₁¹⁶⁻¹⁷ que melhora a microcirculação do ouvido interno.¹⁷ É usada no tratamento de várias vestibulopatias.^{8,17-19} Podem ocorrer efeitos adversos como cefaléia e desconforto epigástrico; úlcera gastrointestinal, asma brônquica e feocromocitoma constituem contra-indicações.⁸ Os bloqueadores do receptor H₁ e os antagonistas de cálcio, cinarizina e flunarizina, inibem a vasoconstrição e agem como sedativos vestibulares, sendo usados no tratamento da vertigem periférica e central.^{8,20-24} Fadiga, sonolência, cefaléia, desconforto epigástrico, ganho de peso, depressão e sintomas extrapiramidais são os principais efeitos adversos das duas drogas. Ambas são contra-indicadas em pacientes com distúrbios extrapiramidais.⁸ A flunarizina é também empregada no tratamento da enxaqueca.²⁵ Clonazepam é uma benzodiazepina que aumenta o efeito inibidor do ácido gama-amino butírico nos núcleos vestibulares e é útil na terapia da vertigem e no controle da ansiedade e das crises de pânico em pacientes vertiginosos. Podem ocorrer sonolência, fadiga e dependência medicamentosa. Miastenia gravis e glaucoma agudo de ângulo estreito constituem contra-indicações.⁸⁻¹¹ O EGb 761 tem efeitos hemodinâmicos, hemorreológicos, metabólicos e neurais.^{8,26} É usado no tratamento da vertigem de origem periférica ou central.^{8,27-28} Cefaléia, hipotensão e distúrbio gastrointestinal são os principais efeitos adversos.⁸

Foi observada melhora da vertigem com farmacoterapia em 75,1% dos pacientes com vestibulopatias periféricas e em 39,8% dos pacientes com vestibulopatias centrais.²⁹

Os resultados com uma única forma de tratamento foram geralmente piores do que os obtidos com uma modalidade terapêutica combinada. No entanto, uma combinação de modalidades terapêuticas promoveu a melhora da vertigem em 96,0% dos casos.^{1,6,8}

O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia e a segurança de uma terapia integrada da vertigem (TIV) baseada em abordagens concomitantes que incluem tratamento etiológico, exercícios de reabilitação personalizados, controle dietético e modificações no estilo de vida, com ou sem o uso de medicamentos.

PACIENTES E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição onde o trabalho foi realizado, protocolo número 0973/04.

Os prontuários de 1.100 pacientes ambulatoriais com doença de Ménière definida ou outras vestibulopatias periféricas tratadas com TIV, incluindo tratamento etiológico, exercícios de reabilitação personalizados, controle dietético e modificações no estilo de vida, com ou sem uma substância antivertiginosa, foram revisados para avaliar a melhora da vertigem. O diagnóstico de doença de Ménière definida foi baseado nos critérios da Academia Americana de Otorrinolaringologia-Cirurgia de Cabeça e Pescoço: 1) dois ou mais episódios espontâneos de vertigem com duração de 20 minutos ou mais; 2) perda auditiva documentada por audiometria em pelo menos uma ocasião; 3) zumbido ou plenitude auricular no ouvido tratado; 4) exclusão de outras causas.³⁰ Pacientes com doença de Ménière que sofreram em média pelo menos três episódios de vertigem nos dois meses anteriores foram considerados elegíveis. Pacientes com vestibulopatias periféricas que não a doença de Ménière foram incluídos se sofreram crises recorrentes de vertigem, instabilidade entre as crises ou tontura contínua nos dois meses anteriores.⁸ Todos os pacientes foram tratados durante 120 dias consecutivos.

Os pacientes foram submetidos a um exame minucioso, incluindo história clínica, exame do ouvido, nariz e garganta, exames audiológicos e avaliação vestibular, que incluiu eletroneistagmografia, antes e após a TIV. A avaliação auditiva foi baseada em audiometria tonal liminar, teste de reconhecimento da fala e imitanciometria. Foram incluídos os testes de resposta auditiva no tronco cerebral e/ou eletrococleografia, quando necessário. A avaliação do equilíbrio incluiu testes calóricos e testes de marcha e postura, nistagmo posicional e de posicionamento, nistagmo espontâneo, nistagmo semi-espontâneo, movimentos sacádicos, rastreamento pendular, nistagmo optocinético e auto-rotação da cabeça.

Após detectar a etiologia presumida da vestibulopatia, foi iniciado um tratamento específico da doença subjacente. Um programa de reabilitação personalizado, incluindo habituação, substituição sensorial ou mecanismos adaptativos foi aplicado de acordo com a vestibulopatia específica apresentada por cada paciente.

Foi recomendado aos pacientes ingerir um desjejum substancial, almoço leve e jantar ainda mais leve, evitando intervalos superiores a três horas entre as refeições, bem como o uso de açúcares refinados, café, álcool e fumo. Foram encorajados a praticar exercícios, de acordo com o condicionamento físico de cada um.

Os pacientes foram randomizados para receber nenhuma medicação ou farmacoterapia oral composta de 16 mg de betaistina, três vezes ao dia; 12,5 mg de cinarizina,

três vezes ao dia; 80 mg de EGb 761, três vezes ao dia; 0,5 mg de clonazepam, duas vezes ao dia, ou 0,5 mg de flunarizina, uma vez ao dia, ao deitar. Não foi permitido o uso de outras substâncias antivertiginosas.

Os pacientes foram examinados em três ocasiões: à inclusão no estudo, após dois meses e após quatro meses de terapia. A variável usada para avaliar a eficácia do tratamento foi a impressão global do paciente. A eficácia foi avaliada de acordo com a resposta subjetiva ao final de cada período de tratamento. A avaliação da eficácia usou as seguintes classificações: 1 = sem sintomas (melhora completa), 2 = melhora muito boa, 3 = melhora boa, 4 = melhora leve e 5 = nenhuma melhora. Os pacientes que apresentaram melhora muito boa, melhora boa e melhora leve foram incluídos na categoria de melhorados (com melhora parcial). A tolerabilidade foi avaliada pelos investigadores e pelo paciente ao final de cada período de tratamento.

Análises estatísticas

Foi realizada análise estatística para detectar possíveis diferenças nas taxas de eficácia entre os pacientes designados para os seis grupos de TIV, levando em consideração a doença apresentada e a resposta ao tratamento. Os grupos de tratamento foram comparados usando o teste de qui-quadrado de Pearson com um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Dos 1.100 pacientes selecionados para o estudo, 603 (54,8%) eram mulheres e 497 (45,2%) eram homens; a média de idade era de aproximadamente 48 anos; 283 (25,7%) apresentavam doença de Ménière e 817 (74,3%) apresentavam outras vestibulopatias periféricas. A distribuição dos pacientes com doença de Ménière ou outras vestibulopatias periféricas, de acordo com o grupo tratado com TIV, é resumida na Tabela 1. A proporção de pacientes com doença de Ménière ou outras vestibulopatias periféricas não diferiu entre os grupos ($p=0,105$). A Tabela 2 mostra os efeitos do tratamento em pacientes com doença de Ménière.

Com relação à porcentagem de pacientes com doença de Ménière assintomáticos e melhorados após 60 dias de tratamento, diferenças estatisticamente significativas foram observadas entre betaistina ($p<0,0001$), cinarizina ($p<0,0001$), clonazepam ($p<0,0001$), flunarizina ($p=0,0014$) ou EGb 761 ($p=0,0027$) e TIV sem medicação. A porcentagem de pacientes que apresentaram melhora completa e melhora parcial foi maior em todos os grupos que receberam TIV com medicação do que sem medicação. O grupo de pacientes tratados com betaistina apresentou uma porcentagem significativamente maior de melhora completa e melhora parcial do que com cinarizina ($p=0,048$), clonazepam ($p=0,016$), flunarizina ($p<0,0005$)

Tabela 1. Distribuição de pacientes de acordo com a terapia integrada da vertigem e a doença vestibular

Grupo TIV	Doença de Ménière		Outras vestibulopatias		Total
	N	%	N	%	
Betaistina	62	32,1	131	67,9	193
Cinarizina	60	29,7	142	70,3	202
Clonazepam	44	23,5	143	76,5	187
Flunarizina	41	22,9	138	77,1	179
EGb 761	41	23,3	135	76,7	176
Sem medicação	35	21,5	128	78,5	163
Total	283	25,7	817	74,3	1.100

Tabela 2. Resultados da terapia integrada da vertigem em pacientes com doença de Ménière.

Grupo TIV	Assintomáticos				Melhorados				Inalterados			
	60 dias		120 dias		60 dias		120 dias		60 dias		120 dias	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Betaistina	6	9,7	31	50,0	45	72,6	24	38,7	11	17,7	7	11,3
Cinarizina	4	6,7	17	28,3	36	60,0	28	46,7	20	33,3	15	25,0
Clonazepam	3	6,8	11	25,0	24	54,5	20	45,5	17	38,6	13	29,5
Flunarizina	2	4,9	8	19,5	18	43,9	19	46,3	21	51,2	14	34,1
EGb 761	2	4,9	8	19,5	17	41,5	18	43,9	22	53,7	15	36,6
Sem medicação	0	0,0	5	14,3	5	14,3	14	14,0	30	85,7	16	45,7

ou EGb 761 ($p=0,0001$). O grupo tratado com cinarizina apresentou uma porcentagem maior de melhora completa e melhora parcial dos sintomas em comparação com EGb 761 ($p=0,042$).

Com relação à porcentagem de pacientes com doença de Ménière assintomáticos e melhorados após 120 dias de tratamento, foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre betaistina ($p<0,001$) e cinarizina ($p=0,038$) em comparação com nenhuma medicação. A porcentagem de pacientes que apresentaram melhora completa e melhora parcial foi maior com betaistina ou cinarizina do que sem medicação. Os pacientes tratados com betaistina apresentaram uma porcentagem significativamente maior de melhora completa e melhora parcial do que com cinarizina ($p=0,049$), clonazepam ($p=0,018$), flunarizina ($p=0,005$) ou EGb 761 ($p=0,002$).

A Tabela 3 apresenta os efeitos do tratamento em pacientes com vestibulopatias, excluída a doença de Ménière.

Com relação à porcentagem de pacientes com vestibulopatias periféricas, excluída a doença de Ménière, que ficaram assintomáticos e melhorados após 60 dias de tratamento, foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre betaistina ($p<0,0001$), cinarizina ($p<0,0005$), clonazepam ($p<0,0001$) ou flunarizina ($p=0,0322$) e nenhuma medicação. Os grupos tratados com betaistina, cinarizina, clonazepam ou flunarizina apresentaram uma porcentagem maior de melhora com-

pleta e melhora parcial do que os grupos sem medicação. A betaistina foi associada a uma porcentagem maior de melhora completa e melhora parcial dos sintomas em comparação com flunarizina ($p=0,0029$) ou EGb 761 ($p=0,002$). A cinarizina foi associada a uma porcentagem maior de melhora completa e melhora parcial dos sintomas do que EGb 761 ($p=0,0276$). Clonazepam foi associado a uma maior porcentagem de melhora completa e melhora parcial dos sintomas do que a flunarizina ($p=0,0320$) ou EGb 761 ($p=0,0038$).

Com relação à porcentagem de pacientes com outras vestibulopatias periféricas, excluída a doença de Ménière, que ficaram assintomáticos e melhorados após 120 dias de tratamento, foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre betaistina ($p<0,001$), cinarizina ($p<0,001$), clonazepam ($p<0,001$), flunarizina ($p=0,001$) ou EGb 761 ($p=0,001$) e nenhuma medicação. Betaistina, cinarizina, clonazepam, flunarizina e EGb 761 foram associados a uma porcentagem maior de melhora completa e melhora parcial em comparação com nenhuma medicação. A betaistina foi associada a uma porcentagem maior de melhora completa e melhora parcial dos sintomas em comparação com flunarizina ($p=0,025$) ou EGb 761 ($p=0,001$).

Todos os tratamentos foram bem tolerados, com uma baixa incidência de eventos adversos. Não foram relatados eventos adversos sérios. Não foi necessário interromper a medicação em nenhum dos casos. A Tabela 4

Tabela 3. Resultados da terapia integrada da vertigem em pacientes com vestibulopatias, excluída a doença de Ménière.

Grupo TIV	Assintomáticos				Melhorados				Inalterados			
	60 dias		120 dias		60 dias		120 dias		60 dias		120 dias	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Betaistina	14	10,7	71	54,2	91	69,5	49	37,4	26	19,8	11	8,4
Cinarizina	10	7,0	48	33,8	92	64,8	69	48,6	40	28,2	25	17,6
Clonazepam	11	7,7	48	33,6	97	67,8	75	52,4	35	24,5	20	14,0
Flunarizina	8	5,8	49	35,5	80	58,0	70	50,7	50	36,2	19	13,8
EGb 761	6	4,4	40	29,6	74	54,8	70	51,9	55	40,7	25	18,5
Sem medicação	2	1,6	17	13,3	63	49,2	49	38,3	63	49,2	62	48,3

Tabela 4. Prevalência de eventos adversos nos grupos que receberam terapia integrada da vertigem.

Evento adverso	Grupo TIV													
	Betaistina		Cinarizina		Clonazepam		Flunarizina		EGb 761		Sem medicação		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Sonolência	0	0,0	48	23,8	49	26,2	53	29,6	0	0,0	0	0,0	150	13,3
Depressão	4	2,1	15	7,4	17	9,1	24	13,4	5	2,8	28	17,1	93	8,5
Cefaléia	16	8,3	15	7,4	11	5,9	17	9,5	16	9,1	13	8,0	88	8,0
Ansiedade	6	3,0	5	2,5	0	0,0	4	2,2	8	4,5	24	14,7	47	4,3
Desconforto epigástrico	10	5,2	6	2,9	5	2,7	5	2,8	11	6,3	7	4,3	44	4,0
Retenção urinária	3	1,6	12	5,9	4	2,1	17	9,5	2	1,1	3	1,8	41	3,7
Ganho de peso	2	1,0	15	7,4	2	1,1	18	10,1	1	0,6	2	1,2	39	3,5
Boca seca	0	0,0	19	9,4	0	0,0	17	9,5	0	0,0	0	0,0	36	3,3
Fadiga	2	1,0	9	5,5	4	2,1	11	6,1	3	1,7	6	3,7	3,5	3,2
Insônia	4	2,1	4	2,5	2	1,1	3	1,7	3	1,7	11	6,7	27	2,5
Diminuição da libido	1	0,5	5	2,5	5	2,7	6	3,4	2	1,1	2	1,2	21	1,9
Palpitação	3	1,6	4	2,0	3	1,6	5	2,8	3	1,7	3	1,8	13	1,2
Náusea	2	1,0	2	1,0	1	0,5	2	1,1	3	1,7	2	1,2	12	1,1
Dispepsia	2	1,0	2	1,0	1	0,5	1	0,6	3	1,7	3	1,8	12	1,1
Lipotimia	1	1,0	2	1,0	0	0,0	1	0,6	1	0,6	3	1,8	8	0,7
Hipotensão arterial	1	1,0	2	1,0	0	0,0	2	1,1	1	0,6	1	0,6	7	0,6
Visão borrada	0	0,0	0	0,0	1	0,5	3	1,7	0	0,0	1	0,6	5	0,4
Erupção cutânea	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	1	0,1

mostra a prevalência de eventos adversos nos grupos que receberam TIV. Em comparação com cinarizina, clonazepam e flunarizina, a betaistina apresentou uma incidência substancialmente menor dos dois eventos adversos mais observados, sonolência e depressão e uma incidência comparável ou menor da maioria dos outros eventos adversos do que no grupo sem medicação.

DISCUSSÃO

O presente estudo fornece evidência da eficácia antivertiginosa e tolerabilidade excelente de uma TIV que

incluiu tratamento etiológico, exercícios de reabilitação personalizados, controle dietético, modificações no estilo de vida e farmacoterapia com betaistina, cinarizina, clonazepam, flunarizina ou EGb 761.

Foi estabelecido que betaistina^{8,17-19}, cinarizina²³⁻²⁴, clonazepam^{8,11}, flunarizina²³⁻²⁴, ou EGb 761^{8,27-28} aliviam a vertigem vestibular. No tratamento da doença de Ménière, a betaistina demonstrou eficácia^{8,31} e é mais eficaz do que a cinarizina na redução da duração da instabilidade após neurectomia vestibular e no incremento da eficiência da compensação vestibular.³² A flunarizina também exerce um efeito terapêutico positivo.³³

Em nosso estudo, todas as cinco substâncias estudadas foram mais eficientes do que nenhuma medicação após dois meses de TIV em pacientes com doença de Ménière. Após quatro meses de terapia, apenas a betaistina ou a cinarizina foi mais eficiente do que nenhuma medicação. A betaistina foi mais eficiente do que cinarizina, clonazepam, flunarizina ou EGb 761 após dois e quatro meses de terapia. Betaistina, cinarizina ou clonazepam exerceram um melhor efeito antivertiginoso significativamente mais precoce do que a flunarizina, o EGb 761 ou nenhuma medicação.

No tratamento da vertigem vestibular periférica, betaistina^{8,18-19}, cinarizina^{6,8,23,29}, clonazepam^{6,8,11,29}, flunarizina^{6,8,11,29}, e EGb 761^{6,8,11,29} mostraram ser eficazes; por outro lado, a betaistina provou ter eficácia superior à flunarizina³⁴ e similar ao EGb 761.²⁸

Após dois e quatro meses de TIV em pacientes com vestibulopatias periféricas, excluída a doença de Ménière, betaistina, cinarizina, clonazepam ou flunarizina foram mais eficientes do que nenhuma medicação e a betaistina foi mais eficiente do que flunarizina ou EGb 761. Após quatro meses de terapia, todas as cinco medicações foram mais eficientes do que nenhuma medicação. Todas as drogas estudadas alcançaram seus melhores efeitos antivertiginosos após quatro meses de tratamento.

É possível que algumas das falhas terapêuticas observadas tenham ocorrido devido à dificuldade de detectar ou controlar uma doença subjacente, à dificuldade de o paciente de aderir ao protocolo de tratamento, realizar os exercícios de reabilitação, seguir as recomendações dietéticas e modificar hábitos. Por outro lado, o controle etiológico, o controle dos fatores agravantes e as respostas de reabilitação do equilíbrio podem ter variado de acordo com o paciente e a vestibulopatia e podem ter exercido um impacto diferente nos grupos submetidos à farmacoterapia.

A aderência do paciente é importante para alcançar um efeito terapêutico desejável e a incidência de efeitos adversos pode influenciar a aderência. É, portanto, digno de nota que, no presente estudo, a betaistina evidenciou uma incidência substancialmente menor de sonolência e depressão em comparação com cinarizina, clonazepam e flunarizina, e uma incidência comparável ou menor da maioria dos outros eventos adversos do que a observada no grupo sem medicação.

As proporções mais altas de melhora observadas com uma TIV que incluiu medicação foram possivelmente devidas à soma dos efeitos favoráveis alcançados pelas estratégias combinadas. Os resultados favoráveis associados a tolerabilidade muito boa sugerem que a TIV é uma opção apropriada para o controle da vertigem em pacientes com doença de Ménière ou outras vestibulopatias periféricas.

CONCLUSÃO

Em uma combinação de modalidades terapêuticas para pacientes com doença de Ménière ou outras vestibulopatias periféricas, betaistina, cinarizina, clonazepam, flunarizina ou EGb 761 são mais eficazes do que o não uso de medicação; betaistina é a medicação mais eficaz para pacientes com doença de Ménière; betaistina, cinarizina ou clonazepam são igualmente eficazes e betaistina é mais eficaz do que flunarizina ou EGb 761 em pacientes com vestibulopatias periféricas, excluída a doença de Ménière.

AGRADECIMENTOS

Os autores desejam agradecer ao Instituto de Pesquisa Clínica de São Paulo e à Spectrum Consultoria e Projetos em Saúde S/C Ltda. pela análise estatística deste estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ganança MM, Caovilla HH. Modern trends in the drug treatment of vertigo. In: Claussen CF, Haid CT, Hofferberth B, editors. Equilibrium research and equilibriumetry in modern treatment. Amsterdam: Elsevier; 1999, pp. 507-9.
2. Bhansali SA. Therapy: medical alternatives. In: Goebel JA. Practical management of the dizzy patient. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, pp. 299-315.
3. Hain TC, Uddin M. Pharmacological treatment of vertigo. *CNS Drugs* 2003;17(2):85-100.
4. Macedo A, Farre M, Banos JE. Placebo effect and placebos: what are talking about? Some conceptual and historical considerations. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59(4):337-42.
5. Ferreres J, Banos JE, Farre M. Nocebo effect: the other side of placebo. *Med Clin (Barc)* 2004;122(13):511-6.
6. Ganança MM, Caovilla HH. A survey of modern drug treatment in presbyvertigo and presbyataxia. In: Cesarani A, Alpini D. Diagnosi e trattamento dei disturbi dell'equilibrio nella età evolutiva ed involutiva. Milano: Bi & Gi; 1990, pp. 237-49.
7. Herdman SJ, editor. Vestibular rehabilitation. 2nd ed., Philadelphia: Davis; 2000.
8. Ganança MM, Munhoz MSL, Caovilla HH, Silva, MLG. Managing vertigo. Hannover: Solvay; 2006.
9. Ganança MM, Ramos S, Ramos RF, Mangabeira Albernaz PL, Caovilla HH. Nutritional diets in the treatment of metabolic hearing loss and dizziness. In: Claussen CF, Kirtane MV, Schlitter K, editors. Vertigo, nausea, tinnitus and hypoacusia in metabolic disorders. Amsterdam: Elsevier; 1988, pp. 571-3.
10. Mangabeira Albernaz PL. Calcium antagonists as peripherally acting labyrinthine suppressants in humans. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988;460:99-103.
11. Ganança MM, Caovilla HH, Ganança FF, Ganança CF, Munhoz MSL, Silva MLG, Serafini F. Clonazepam in pharmacological treatment of vertigo and tinnitus. *Int Tinnitus J*. 2002;8(1):50-3.
12. Dutia MB. Betahistine, vestibular function and compensation: in vitro studies of vestibular function and plasticity. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;544:11-4.
13. Lacour M, Tighilet B. Vestibular compensation in the cat: the role of the histaminergic system. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;544:15-8.
14. Lacour M, Sterkers O. Histamine and betahistine in the treatment of vertigo: elucidation of mechanisms of action. *CNS Drugs*. 2001;15(11):853-70.

-
15. Ez-Zaher L, Lacour M. Effects of an extract of Ginkgo biloba on vestibular compensation in cat. In: Claussen CF, Kirtane MV, Schlitter K, editors. *Vertigo, nausea, tinnitus and hypoacusia in metabolic disorders*. Elsevier; Amsterdam: 1988, pp. 595-600.
 16. Arrang JM, Garbarg M, Quach TT, Dam Trung Tuong M, Yeramian E, Schwartz JC. Actions of betahistine at histamine receptors in the brain. *Eur J Pharmacol* 1985;111:73-84.
 17. Dziadziola JK, Laurikainen EL, Rachel JD, Quirk WS. Betahistine increases vestibular blood flow. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:400-5.
 18. Tran Ba Huy P, Meyrand MF. Le dichlorhydrate de betahistine en 2 prises ou en 3 prises par jour. *J Fr Oto-Rhino-Laryngol* 1992;41(Suppl 3):1-4.
 19. Mira E, Guidetti G, Ghilardi PL, Fattori B, Malaninno N, Maiolino L, Mora R, Ottoboni S, Pagnini P, Leprini M, Pallestrini E, Passali D, Nuti D, Russolo M, Tirelli G, Simoncelli C, Brizi S, Vicini C, Frascioni P. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260(73)-7.
 20. Godfraind T, Towse G, van Nueten JM. Cinnarizine - a selective calcium entry blocker. *Drugs Today*. 1982;18:27-42.
 21. Norris CH. Drugs affecting the inner ear: a review of their clinical efficacy, mechanisms of action, toxicity and place in therapy. *Drugs* 1988;36:754-72.
 22. Oosterveld WJ, Hofferberth B. Ca⁺⁺ and the vestibular system. *Acta Otolaryng Suppl (Stockh)* 1988;460:159-63.
 23. Ganança MM. How to use cinnarizine and flunarizine in the treatment of vertigo. *Proc. Int. Symposium for prof. G.Portmanns Centenary, Ankara, Turkey, 1990*, pp. 85-9.
 24. Mangabeira Albernaz PL, Ganança MM, Novo NF, Paiva ER. Flunarizine and cinnarizine as vestibular depressants: a statistical study. *ORL (Basel)* 1978;40:92-100.
 25. Greenberg DA. Calcium channel antagonists and the treatment of migraine. *Clin Neuropharmacol* 1986; 9(4):311-28.
 26. Clostre F. Ginkgo biloba extract (EGb761): state of knowledge in the dawn of the year 2000. *Ann Pharm Fr* 1999;57 Suppl 1:1S8-88.
 27. Ganança MM, Caovilla HH, Ganança FF, Serafini F. Medical treatment of brainstem and cerebellar equilibrium disturbances: nicergoline and ginkgo biloba. In: Cesarani A, Alpini D. *Equilibrium disorders: brainstem and cerebellar pathology*. Milano: Springer; 1994, pp. 176-182.
 28. Cesarani A, Meloni F, Alpini D, Barozzi S, Verderio L, Boscani PF. Ginkgo biloba (EGb 761) in the treatment of equilibrium disorders. *Adv Ther* 1998;15(5):291-304.
 29. Ganança MM, Mangabeira Albernaz PL, Caovilla HH, Ganança FF. Drug therapy of dizziness, hypoacusia and tinnitus due to neurological disorders. In: Claussen CF, Kirtane MV, Schneider D, editors. *Vertigo, hypoacusia and tinnitus due to central disequilibrium*. Hamburg: Medicin and Pharmacie; 1994, pp. 617-23.
 30. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;113(3):181-5.
 31. Claes J, Van de Heyning PH. A review of medical treatment for Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2000;544:34-9.
 32. Colletti V. Medical treatment in Ménière's disease: avoiding vestibular neurectomy and facilitating postoperative compensation. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;544:27-33.
 33. Haid T. Evaluation of flunarizine in patients with Ménière's disease. Subjective and vestibular findings. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988;460:149-53.
 34. Fraysse B, Bebear JP, Dubreuil C, Berges C, Dauman R. Betahistine dihydrochloride versus flunarizine. A double-blind study on recurrent vertigo with or without cochlear syndrome typical of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1991;490:1-10.