



ARTIGO ORIGINAL

Terapia adjuvante de betaistina para o tratamento de indivíduos com vertigem posicional paroxística benigna posterior: um ensaio clínico randomizado[☆]

Ibrahim Sayin ^{a,*}, Recep Haydar Koç ^a, Dastan Temirbekov ^b, Selcuk Gunes ^a, Musa Cirak ^c e Zahide Mine Yazici ^{a,*}

^a Bakırköy Teaching and Research Hospital, Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Istanbul, Turquia

^b Istanbul Aydın University, Medical Park Florya Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Istanbul, Turquia

^c Bakırköy Teaching and Research Hospital, Department of Neurosurgery, Istanbul, Turquia

Recebido em 13 de maio de 2020; aceito em 23 de julho de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Betaistina;
Vertigem;
Tontura;
Manobra de Epley;
Qualidade de vida

Resumo

Introdução: A vertigem posicional paroxística benigna é um distúrbio vestibular comum, responsável por um quinto das internações hospitalares por vertigem, embora seja comumente não diagnosticada.

Objetivo: Avaliar os efeitos da terapia adjuvante com betaistina no tratamento de indivíduos com vertigem posicional paroxística benigna posterior.

Método: Este estudo randomizado controlado foi feito em uma população de 100 indivíduos com vertigem posicional paroxística benigna posterior. Os indivíduos foram divididos nos grupos: manobra de Epley + betaistina (grupo A) e manobra de Epley apenas (grupo B). Os indivíduos foram avaliados antes e uma semana após a manobra por meio da escala visual analógica EVA e do questionário *dizziness handicap inventory*.

Resultados: Cem indivíduos completaram o protocolo do estudo. A manobra de Epley demonstrou uma taxa de sucesso global de 95% (96% no grupo A; 94% no grupo B, $p=0,024$). Os grupos A e B tiveram escores basais semelhantes na EVA ($6,98 \pm 2,133$ e $6,27 \pm 2,148$, respectivamente, $p=0,100$). Após o tratamento, o escore na EVA foi significativamente menor em ambos os grupos e foi menor no grupo A do que no grupo B ($0,74 \pm 0,853$ vs. $1,92 \pm 1,288$, respectivamente, $p=0,000$). A mudança no escore da EVA após o tratamento em comparação com a linha basal

[☆] Como citar este artigo: Sayin I, Koç RH, Temirbekov D, Gunes S, Cirak M, Yazici ZM. Betahistine add-on therapy for treatment of subjects with posterior benign paroxysmal positional vertigo: a randomized controlled trial. Braz J Otorhinolaryngol. 2022;88:421–26.

* Autores para correspondência.

E-mails: dibrahimsayin@yahoo.com (I. Sayin), minezahide@yahoo.com (Z.M. Yazici).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

também foi significativamente maior no grupo A do que no grupo B ($6,24 \pm 2,01$ vs. $4,34 \pm 2,32$, respectivamente, $p=0,000$). Os valores basais no *dizziness handicap inventory* também foram semelhantes nos grupos A e B ($55,60 \pm 22,732$ vs. $45,59 \pm 17,049$, respectivamente, $p=0,028$). Após o tratamento, eles foram significativamente menores em ambos os grupos. A mudança no escore após o tratamento em comparação com a linha basal também foi significativamente maior no grupo A do que no grupo B ($52,44 \pm 21,42$ vs. $35,71 \pm 13,51$, respectivamente, $p=0,000$).

Conclusão: A manobra de Epley é eficaz no tratamento da vertigem posicional paroxística benigna. O tratamento complementar com betaistina na vertigem posicional paroxística benigna posterior resultou em melhoria tanto no escore da EVA quanto no do *dizziness handicap inventory*.

Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A vertigem posicional paroxística benigna (VPPB) é um distúrbio vestibular comum, responsável por um quinto de todas as hospitalizações por vertigens, embora seja comumente não diagnosticada.^{1,2} A forma mais comum é a idiopática e a VPPB tende a ocorrer em taxas mais elevadas em mulheres do que em homens.³ O principal mecanismo subjacente à VPPB é o acúmulo de otocônios (estruturas de carbonato de cálcio) no lúmen (canalolitíase) ou na cúpula (cupulolitíase) do canal semicircular, resulta em comprometimento da dinâmica dos fluidos do canal semicircular.⁴

Vários fatores foram investigados como possíveis causas da VPPB, inclusive enxaqueca, doença de Ménière, perda auditiva neurossensorial súbita idiopática, hábitos de sono, osteoporose/insuficiência de vitamina D, hiperglicemia/diabetes *mellitus*, deficiência de estrogênio, distúrbios neurológicos, alergias e outros.^{5,6} Independentemente da etiologia e do quadro clínico, as manobras de reposicionamento canalicular são a base do tratamento da VPPB com nível de evidência 1 no tratamento da VPPB.⁷ Embora os métodos usados pelos médicos sejam diferentes, as manobras de reposicionamento canalicular têm uma alta taxa de sucesso na VPPB. A qualidade de vida e o alívio da tontura são questões importantes durante o processo de cura. Algumas opções de tratamento médico estão disponíveis, inclusive a administração de betaistina.

A betaistina atua como um agonista fraco dos receptores H1 e como antagonista dos receptores H3.⁸ Ela é a principal opção de tratamento para a doença de Ménière. Entretanto, atualmente também é usada para tratar vários distúrbios vestibulares, bem como uma série de outras doenças, inclusive zumbido.⁹ Uma revisão recente da Cochrane indicou uma evidência de baixa qualidade em favor da betaistina para o tratamento da vertigem em vários estudos (razão de risco combinada para melhoria geral de 1,30).² Isso destacou a necessidade de estudos clínicos adicionais para compreender a eficácia da betaistina em diferentes tipos de vertigem. Estudos anteriores produziram resultados conflitantes em relação ao uso terapêutico da betaistina na fase aguda da VPPB. O presente ensaio clínico randomizado foi conduzido para avaliar os efeitos da betaistina como terapia adjuvante em indivíduos tratados com a manobra de Epley.

Método

Este ensaio clínico randomizado foi feito no Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do *Bakırköy Dr. Sadi Konuk Teaching and Research Hospital* entre abril de 2019 e janeiro de 2020. A aprovação ética foi obtida do comitê de ética do hospital (2019/164) e todos os indivíduos forneceram o consentimento informado.

Após análise de poder, 146 indivíduos foram avaliados para inclusão no estudo. Trinta e oito indivíduos não atenderam aos critérios de inclusão (fig. 1). Dessa forma, foram incluídos 108 indivíduos com VPPB posterior diagnosticada pelo teste de Dix-Hallpike. Os seguintes indivíduos foram excluídos: aqueles com VPPB anterior, VPPB lateral e idade <18 anos ou > 65 anos; com histórico de outras doenças vestibulares (doença de Ménière, neurite vestibular), distúrbios neurológicos (por exemplo, enxaqueca, órgãos circunventriculares), distúrbios psiquiátricos (depressão) e/ou doenças cardiovasculares ou cerebrovasculares concomitantes; com histórico de perda auditiva súbita ou cirurgias otológicas prévias (por exemplo, timpanoplastia, mastoidectomia); os que usaram medicamentos antivertiginosos, anti-histamínicos, benzodiazepínicos, bloqueadores dos canais de cálcio e/ou diuréticos tiazídicos; e com limitações físicas que os tornam inadequados para a manobra de Epley (por exemplo, estenose cervical, síndrome de Down, doenças reumatológicas, lesões da medula espinhal).

Todos os sujeitos foram diagnosticados pela presença de nistagmo rotatório com inclinação ascendente provocado pela manobra de Dix-Hallpike. Nenhuma ferramenta diagnóstica adicional foi usada. Após o diagnóstico, os indivíduos foram randomizados em grupo A (manobra de Epley + betaistina 24 mg, v.o., duas vezes ao dia) e grupo B (manobra de Epley apenas). A manobra de Epley foi feita imediatamente após o teste de Dix-Hallpike. Os escores da escala visual analógica (EVA) e do *dizziness handicap inventory* (DHI) foram avaliados antes da manobra. Nenhuma restrição posicional foi aplicada.

Os indivíduos foram avaliados uma semana após a manobra. O teste de Dix-Hallpike foi feito para verificar a resolução completa do nistagmo provocado; se presente, uma segunda manobra de reposicionamento era feita e os indivíduos eram avaliados com o DHI e a EVA.

Diagrama de fluxo CONSORT 2010.

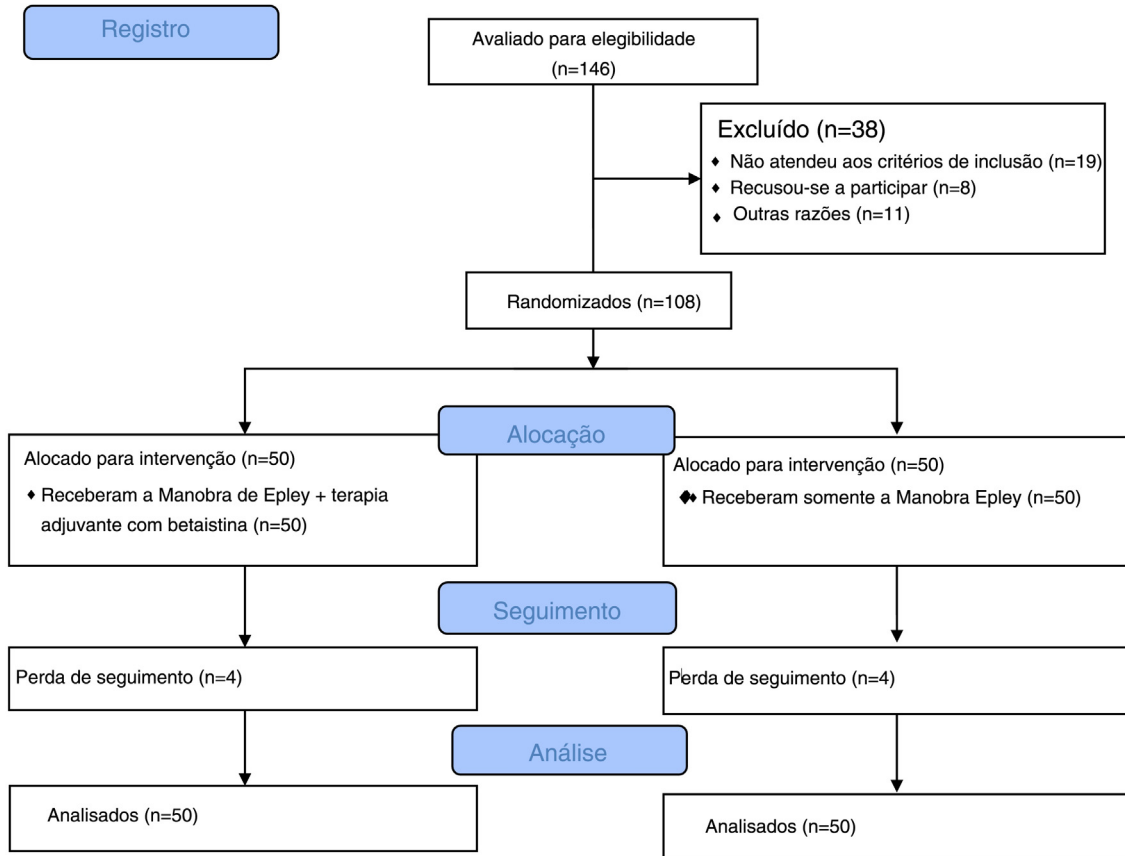


Figura 1 Diagrama de fluxo CONSORT.

O DHI é a escala mais amplamente usada para avaliar os efeitos autopercebidos de deficiência impostos por doenças do sistema vestibular.¹⁰ O paciente responde “sim”, “às vezes” ou “não” a cada questão e os pontos fortes das respostas são indicados por valores numéricos de 0, 2 ou 4. O questionário tem 25 itens, de modo que o escore total pode variar de 0 a 100, escores mais altos indicam um maior grau de deficiência.

Análise estatística

As análises estatísticas foram feitas com o *Number Cruncher Statistical System 2007* (NCSS, Kaysville, UT). Após o cálculo da estatística descritiva (médias, desvios-padrão, medianas e intervalos), o teste *t* de Student e o teste χ^2 foram usados para avaliar as diferenças entre os grupos de acordo com a idade e o sexo. A avaliação da presença de uma distribuição homogênea nos pacientes com tontura anterior entre os grupos com e sem tratamento com betaistina foi feita com o teste χ^2 . O teste *t* de Student foi usado para comparar os escores pré e pós-tratamento na EVA entre os grupos com e

sem betaistina. O teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar os escores do DHI pré e pós-tratamento. O teste *t* de Student e o teste U de Mann-Whitney foram usados para avaliar as diferenças nos escores da EVA e do DHI após o tratamento em comparação com os respectivos valores basais. Em todas as análises, $p < 0,05$ foi considerado como significância estatística.

Análise de poder

A análise de poder foi feita com o *software* Gpower 3.1.9.2 (Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Alemanha). Com base em Güneri et al., o tamanho do efeito foi calculado como 0,3.⁵ Para um poder de 0,80 com uma margem de erro de 0,05, 108 indivíduos foram necessários para o estudo.

Resultados

Durante o estudo, oito indivíduos foram perdidos no seguimento. Completaram o protocolo do estudo 100 indivíduos. A média de idade da população total do estudo

foi $53,34 \pm 15,33$ anos, e não houve diferenças significantes na média de idade entre o grupo A e o grupo B ($55,68 \pm 14,534$ vs. $50,96 \pm 15,911$ anos, respectivamente, $p = 0,126$). Eram do sexo masculino 42 indivíduos. Não houve diferenças significativas na distribuição por sexo entre os dois grupos ($p = 0,349$). Havia experimentado um crise de vertigem anterior 47 e não houve diferenças significantes na distribuição de crises de vertigem anteriores entre os dois grupos ($p = 0,270$).

A manobra de Epley teve uma taxa de sucesso geral na população total do estudo de 95% ($n = 95$), com taxas de 96% ($n = 48$) no grupo A e 94% ($n = 47$) no grupo B.

Os grupos A e B tinham escores basais semelhantes na EVA ($6,98 \pm 2,133$ vs. $6,27 \pm 2,148$, respectivamente, $p = 0,100$). Após o tratamento, o escore da EVA foi significativamente menor em ambos os grupos e foi significativamente menor no grupo A do que no grupo B ($0,74 \pm 0,853$ vs. $1,92 \pm 1,288$, respectivamente, $p = 0,000$). A mudança no escore da EVA após o tratamento em comparação com a linha basal também foi significativamente maior no grupo A do que no grupo B ($6,24 \pm 2,01$ vs. $4,34 \pm 2,32$, respectivamente, $p = 0,000$).

Os valores basais de DHI também foram semelhantes entre os grupos A e B ($55,60 \pm 22,732$ vs. $45,59 \pm 17,049$, respectivamente, $p = 0,028$). Após o tratamento, os valores de DHI foram significativamente menores em ambos os grupos. O grupo A apresentou melhores escores na EVA do que o grupo B ($3,16 \pm 4,002$ vs. $9,88 \pm 8,616$, respectivamente, $p = 0,000$). A mudança no escore do DHI após o tratamento em comparação com a linha basal foi significativamente maior no grupo A do que no grupo B ($52,44 \pm 21,42$ vs. $35,71 \pm 13,51$, respectivamente, $p = 0,000$) (tabela 1).

Discussão

Este estudo randomizado controlado mostrou que o tratamento complementar com betaistina resultou em maior melhoria dos sintomas de VPPB, conforme verificado pelos escores na EVA e DHI. O mesmo não afetou a taxa de sucesso geral da manobra de reposicionamento canalicular (95%).

Uma revisão recente da Cochrane destacou a necessidade de pesquisas futuras rigorosas com relação ao tratamento da VPPB, inclusive o uso de critérios de inclusão rígidos para seleção de indivíduos, ferramentas-padrão para diagnóstico, análises de poder do estudo e relatos de acordo com a declaração Consort.² Nosso estudo atendeu à maioria desses requisitos.

A betaistina serve como uma opção de tratamento coadjuvante para vários distúrbios relacionados à tontura e vertigem e está em uso clínico desde 1968. O nível de evidência para betaistina é baixo para o tratamento geral da vertigem. No entanto, dados na literatura apoiam seu uso em vários tipos de vertigem com um bom perfil de segurança.^{8,11} Estudos recentes em todo o mundo indicaram que dois terços dos indivíduos com diagnóstico de vertigem recebem prescrição de betaistina, independentemente da etiologia.² O estudo multicêntrico Virtuoso, que incluiu 305 indivíduos com vertigem, mostrou que a resposta clínica a 48mg de betaistina diária foi relatada como boa/excelente por 95,4% dos pacientes e 94,4% dos médicos que tratam a doença em ambientes de rotina.⁸ Os efeitos benéficos da betaistina nas crises mensais de vertigem foram evidentes

durante o período de tratamento de 2 meses, mas o efeito não foi mais observado 2 meses após a interrupção do tratamento.

A betaistina age como um modulador da histamina, mas seu mecanismo de ação preciso não é conhecido. O principal efeito da betaistina é melhorar a microcirculação da orelha interna com vasodilatação. Na orelha interna o efeito antagônico da betaistina nos receptores H3 está relacionado ao aumento da liberação de neurotransmissores pelas terminações nervosas. Em combinação com os níveis elevados de histamina das terminações nervosas, o efeito agonista direto da betaistina nos receptores H1 expressos nos vasos sanguíneos da orelha interna facilita o fluxo sanguíneo.¹²

Na região coclear, a betaistina exerce seu efeito por meio de esfíncteres pré-capilares localizados na estria vascular.⁹ O relaxamento dos esfíncteres pré-capilares resulta em uma diminuição da pressão do saco endolinfático, o que pode explicar sua eficiência na doença de Ménière. A betaistina também pode afetar o disparo de neurônios nos núcleos vestibulares. Os efeitos da betaistina nos núcleos vestibulares laterais e mediais são dose-dependentes.¹³

Embora a betaistina tenha um bom perfil de segurança,¹⁴ dados limitados estão disponíveis sobre seu uso em crianças e adolescentes e na população geriátrica.⁹ A dose típica é entre 8 e 48mg por dia. A betaistina é contraindicada na presença de feocromocitoma, são necessários cuidados para seu uso em indivíduos com asma e úlcera péptica. Os efeitos colaterais frequentes incluem dor de cabeça e problemas gastrointestinais leves, mas seu perfil de segurança foi relatado como semelhante ao do placebo; uma revisão recente da Cochrane relatou que a betaistina e o placebo estão associados a eventos adversos em 16% e 15% dos indivíduos, respectivamente.² Até o momento, duas reações adversas graves foram relatadas com o uso de betaistina em mais de 100 milhões de pessoas.¹⁴ Esses efeitos colaterais foram leves, dose-dependentes e temporários. Em um estudo pós-venda de rótulo aberto, Benecke et al. relataram uma incidência de eventos adversos associados à betaistina de 2,4% e a descontinuação do medicamento foi necessária em 17 (0,8%) indivíduos.¹¹ Nenhum evento adverso foi relatado em nosso estudo e todos os indivíduos continuaram o tratamento.

As manobras de reposicionamento canalítico constituem o principal tratamento para a VPPB.⁷ As diretrizes de prática clínica apoiam o uso de manobras de reposicionamento canalicular no tratamento da VPPB.¹⁵ Vários estudos demonstraram sua eficácia. Prim-Espada et al. publicaram uma metanálise sobre a eficácia da manobra de Epley no tratamento da VPPB.¹⁶ Os indivíduos tratados tiveram uma chance 6,5 vezes maior de melhoria dos sintomas (OR = 6,52; IC95% 4,17–10,20) e uma chance 5 vezes maior de um teste de Dix-Hallpike negativo (OR = 5,19; IC95% 2,41–11,17) do que os controles. Nosso estudo teve uma taxa de sucesso geral de 95% para a manobra de reposicionamento canalicular.

Embora as manobras de reposicionamento canalítico sejam a base do tratamento, as opções para controle dos sintomas são limitadas. A betaistina foi avaliada para o controle dos sintomas em alguns estudos. Estudos anteriores indicaram sua eficácia em distúrbios vestibulares, particularmente na doença de Ménière. Stombolieva e Angov sugeriram que a betaistina melhora o fluxo sanguíneo no

Tabela 1 Parâmetros demográficos, escala visual analógica e *dizziness handicap inventory* em indivíduos que receberam terapia complementar com betaistina junto com manobra de reposicionamento canalítico para tratamento de vertigem posicional paroxística benigna posterior

	Total	Grupo A (n = 50)	Grupo B (n = 50)	p
Idade				
Média ± DP	53,34 ± 15,33 (alcance 18 – 65)	55,68 ± 14,534 (alcance 29 – 82)	50,96 ± 15,911 (alcance 16 – 85)	0,126 ^a
Sexo				
Masculino	42	23	19	0,349 ^b
Feminino	58	27	31	
Crise de vertigem anterior				
Presente	47 (47%)	21 (21%)	26 (26%)	0,270 ^b
Ausente	53 (53%)	29 (29%)	24 (24%)	
EVA				
Basal	6,63 ± 2,160	6,98 ± 2,133	6,27 ± 2,148	0,100 ^a
Pós-manobra de Epley	1,32 ± 1,236	0,74 ± ,853	1,92 ± 1,288	0,000 ^a
Diferença	5,30 ± 2,36	6,24 ± 2,01	4,34 ± 2,32	0,000^c
p	0,000	0,000	0,000	
DHI				
Basal	50,65 ± 20,640	55,60 ± 22,732	45,59 ± 17,049	0,028 ^d
Pós-manobra de Epley	6,48 ± 7,467	3,16 ± 4,002	9,88 ± 8,616	0,000 ^d
Diferença	44,16 ± 19,73	52,44 ± 21,42	35,71 ± 13,51	0,000^c
p	0,000	0,000	0,000	
Sucesso da manobra de Epley				
n = 95 (95%)	n = 48 (96%)	n = 47 (94%)		0,024 ^b

Grupo A, manobra de Epley + terapia adjuvante com betaistina; Grupo B, manobra de Epley sozinha.

EVA, Escala visual analógica; DHI, *Dizziness handicap inventory*.

^a Teste t de Student.

^b Teste de qui-quadrado.

^c Análise de regressão linear.

^d Teste U de Mann-Whitney.

ouvido interno, o que pode ter um efeito positivo na instabilidade postural.⁴

Relatos anteriores sobre seu uso na VPPB indicaram que leva a uma recuperação mais rápida e melhor controle dos sintomas. Em uma metanálise de sete estudos, Della Pepa et al. relataram que a betaistina demonstrou efeitos benéficos em comparação com o placebo (OR = 3,52, risco relativo de 1,78).¹⁷ Em um estudo com 90 indivíduos que consistiu em 30 tratados com a manobra de Epley + betaistina, 30 tratados apenas com a manobra de Epley e 30 tratados apenas com betaistina, Kaur e Shamanna relataram uma resposta melhor no grupo submetido à manobra de Epley + betaistina.³ Os indivíduos foram avaliados em uma e 4 semanas e aqueles que receberam a manobra de Epley mais betaistina experimentaram menos recorrência e recaída. No presente estudo, não incluímos um grupo de betaistina isolada, pois acreditamos que a principal modalidade de tratamento para VPPB é a manobra de Epley e que todos os indivíduos com VPPB deveriam receber esse tratamento inicialmente.

Cavaliere et al. compararam os efeitos da manobra de Semont e da manobra de Brandt-Daroff com ou sem tratamento com betaistina em 103 indivíduos divididos em quatro grupos. Os indivíduos foram avaliados nos dias 3, 7,

14, 30, 60 e 90. Para as manobras liberatória e de Brandt-Daroff, a terapia adjuvante com betaistina resultou em recuperação mais rápida em comparação com a respectiva manobra isolada.¹⁸ Esse efeito também foi evidente em pacientes mais velhos. Foi relatado que o uso de betaistina por mais de 3 meses não proporcionou benefício adicional e o uso de betaistina não afetou a taxa de melhoria final.

Güneri et al. conduziram um ensaio clínico duplo-cego randomizado e controlado em uma população de 72 indivíduos com quatro escalas de sintomas de vertigem.⁵ O grupo de estudo consistiu em 24 indivíduos tratados apenas com a manobra de Epley, 24 que receberam a manobra de Epley + betaistina (24 mg duas vezes ao dia) e 24 que receberam a manobra de Epley + placebo. A taxa de sucesso primária da manobra de Epley foi de 86,2%. Eles também descobriram que adicionar betaistina à manobra de Epley melhorou o controle dos sintomas. Esse efeito era evidente se os sintomas tivessem durado menos de um mês e se os indivíduos tivessem hipertensão, mas nenhum benefício adicional foi demonstrado para tontura residual. Mira et al. conduziram um estudo duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo em 144 indivíduos (81 com doença de Ménière, 63 com VPPB). Demonstrou-se que o uso da

betaistina diminuiu a frequência, intensidade e duração dos crises de vertigem e melhorou os escores de qualidade de vida.¹⁹

A tontura residual apresentou taxas de 31% a 61% e podia durar várias semanas.¹ Essa tontura pode ter um efeito adverso na qualidade de vida e aumentar a incidência de quedas em idosos. Jalali et al. conduziram um ensaio randomizado controlado por placebo em 117 indivíduos com VPPB posterior. Após a manobra de Epley, os indivíduos receberam uma semana de tratamento com betaistina, dimenidrinato ou placebo. Os autores fizeram análises de regressão logística e relataram que os indivíduos que receberam betaistina tiveram 3,18 vezes mais probabilidade de não apresentar tontura residual em comparação com o grupo placebo.¹ Entretanto, os efeitos benéficos do tratamento com betaistina foram inversamente correlacionados com a idade.

Outros estudos não indicaram eficácia do tratamento adjuvante com betaistina. Acar et al. conduziram um estudo prospectivo em 100 indivíduos (25 receberam a manobra de Epley+betaistina, 25 receberam a manobra de Epley+trimetazidina, 25 receberam a manobra de Epley+Gingko Biloba e 25 foram submetidos à manobra de Epley apenas) com o questionário DHI e não encontraram diferenças significativas entre os grupos após 3 a 5 dias de tratamento.²⁰

A principal limitação do presente estudo foi a falta de grupos que receberam somente betaistina e somente placebo. Como as manobras de reposicionamento canalítico são a base do tratamento da VPPB, não incluímos grupo não tratado ou grupo controle com placebo por razões éticas. Não fizemos avaliação adicional de longo prazo da tontura residual, pois a manobra de reposicionamento usada aqui tem excelentes taxas de controle de sintomas.

Conclusão

Embora as manobras de reposicionamento canalítico contínuem a ser a base do tratamento, a terapia complementar com betaistina resultou em melhor controle dos sintomas em indivíduos com VPPB posterior.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Jalali MM, Gerami H, Saberi A, Razaghi S. The Impact of Betahistine versus Dimenhydrinate in the Resolution of Residual Dizziness in Patients with Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Randomized Clinical Trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019; 3489419892285.
- Muridin L, Hussain K, Schilder AG. Betahistine for symptoms of vertigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;CD010696.

- Kaur J, Shamanna K. Management of benign paroxysmal positional vertigo: a comparative study between epleys manoeuvre and betahistine. *Int Tinnitus J*. 2017;21:30–4.
- Stambolieva K, Angov G. Effect of treatment with betahistine dihydrochloride on the postural stability in patients with different duration of benign paroxysmal positional vertigo. *Int Tinnitus J*. 2010;16:32–6.
- Guneri EA, Kustutan O. The effects of betahistine in addition to epley maneuver in posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146:104–8.
- Yetiser S. Review of the pathology underlying benign paroxysmal positional vertigo. *J Int Med Res*. 2019, 300060519892370.
- Mandalà M, Salerni L, Nuti D. Benign Positional Paroxysmal Vertigo Treatment: a Practical Update. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21:66.
- Parfenov VA, Golyk VA, Matsnev EI, Morozova SV, Melnikov OA, Antonenko LM, et al. Effectiveness of betahistine (48 mg/day) in patients with vestibular vertigo during routine practice: The VIRTUOSO study. *PLoS One*. 2017;12:e0174114.
- Ramos Alcocer R, Ledezma Rodríguez JG, Navas Romero A, Cardenas Nuñez JL, Rodríguez Montoya V, Deschamps JJ, et al. Use of betahistine in the treatment of peripheral vertigo. *Acta Otolaryngol*. 2015;135:1205–11.
- Jacobson GP, Newman CW. The development of the Dizziness Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;116:424–7.
- Benecke H, Pérez-Garrigues H, Bin Sidek D, Uloziene I, Sondag E, Theeuwes A. OSVaLD investigators Effects of betahistine on patient-reported outcomes in routine practice in patients with vestibular vertigo and appraisal of tolerability: experience in the OSVaLD study. *Int Tinnitus J*. 2010;16:14–24.
- Lacour M. Betahistine treatment in managing vertigo and improving vestibular compensation: clarification. *J Vestib Res*. 2013;23:139–51.
- Kingma H, Bonink M, Meulenbroeks A, Konijnenberg H. Dose-dependent effect of betahistine on the vestibulo-ocular reflex: a double-blind, placebo-controlled study in patients with paroxysmal vertigo. *Acta Otolaryngol*. 1997;117:641–6.
- Jeck-Thole S, Wagner W. Betahistine: a retrospective synopsis of safety data. *Drug Saf*. 2006;29:1049–59.
- Bhattacharyya N, Gubbels SP, Schwartz SR, Edlow JA, El-Kashlan H, Fife THolmberg JM, et al. Clinical Practice Guideline: Benign Paroxysmal Positional Vertigo (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156:S1–47.
- Prim-Espada MP, De Diego-Sastre JI, Pérez-Fernández E. Meta-analysis on the efficacy of Epley's manoeuvre in benign paroxysmal positional vertigo. *Neurologia*. 2010;25:295–9.
- Della Pepa C, Guidetti G, Eandi M. Betahistine in the treatment of vertiginous syndromes: a meta-analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006;26:208–15.
- Cavaliere M, Mottola G, Iemma M. Benign paroxysmal positional vertigo: a study of two manoeuvres with and without betahistine. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2005;25:107–12.
- Mira E, Guidetti G, Ghilardi L, Fattori B, Malannino N, Maiolino L, et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003;260:73–7.
- Acar B, Karasen RM, Buran Y. Efficacy of medical therapy in the prevention of residual dizziness after successful repositioning maneuvers for Benign Paroxysmal Positional Vertigo (BPPV). *B-ENT*. 2015;11:117–21.