



Audiology - Communication Research (ACR)

ISSN: 2317-6431

Academia Brasileira de Audiologia

Corvaro, Cristiana; Lagreca, Lorena Carvalho Cavalcanti;
Munhoz, Mário Sérgio Lei; Azevedo, Marisa Frasson de
Emissões otoacústicas evocadas na doença de Ménière
Audiology - Communication Research (ACR), vol. 27, e2622, 2022
Academia Brasileira de Audiologia

DOI: <https://doi.org/10.1590/2317-6431-2021-2622pt>

Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=391569852043>





- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais informações do artigo
- Site da revista em [redalyc.org](https://www.redalyc.org)

redalyc.org

Sistema de Informação Científica Redalyc
Rede de Revistas Científicas da América Latina e do Caribe, Espanha e Portugal
Sem fins lucrativos acadêmica projeto, desenvolvido no âmbito da iniciativa
acesso aberto

Emissões otoacústicas evocadas na doença de Ménière

Otoacoustic emissions evoked in Ménière's disease

Cristiana Corvaro¹ , Lorena Carvalho Cavalcanti Lagreca¹ , Mário Sérgio Lei Munhoz¹ ,
Marisa Frasson de Azevedo¹ 

RESUMO

Objetivo: Verificar as respostas das emissões otoacústicas (EOA) evocadas por estímulo transiente e produto de distorção em indivíduos com doença de Ménière. **Métodos:** Estudo transversal com casuística composta por 60 indivíduos de 19 a 75 anos de idade, distribuídos em dois grupos: grupo estudo, com 32 indivíduos com diagnóstico médico de doença de Ménière, sem outros riscos, e grupo controle formado por 28 indivíduos com perda coclear, sem doença de Ménière, pareado por idade e gênero ao grupo estudo. Critério de elegibilidade: curva tipo A, sem perda condutiva ou mista ou suspeita de alteração retrococlear. A avaliação audiológica foi composta por anamnese, inspeção do meato acústico externo, audiometria tonal limiar, logaudiometria, medidas de imitância acústica e emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente e produto de distorção. **Resultados:** Os indivíduos com Ménière apresentaram maior ocorrência de perda unilateral, zumbido *pitch* grave, vertigem e plenitude auricular em relação ao controle. Nesses indivíduos, houve maior incompatibilidade entre os resultados das EOA e da audiometria tonal: nas perdas unilaterais, observaram-se alterações nas EOA nas orelhas com limiares auditivos normais do lado contralateral, caracterizando disfunções cocleares. Nas orelhas com perda coclear, houve presença de EOAT (por estímulo transiente) e ausência de EOAPD (produto de distorção), contrapondo-se ao grupo controle, que apresentou ausência de EOAT e de EOAPD, como o esperado em perdas cocleares de outras etiologias. **Conclusão:** A pesquisa das emissões na doença de Ménière identificou disfunção coclear na orelha contralateral nos casos unilaterais e presença de EOAT com ausência de EOAPD nas orelhas com perda auditiva, diferenciando-se das perdas cocleares de outras etiologias.

Palavras-chave: Testes auditivos; Doença de Ménière; Perda auditiva; Vertigem; Zumbido; Hidropsia endolinfática; Audição

ABSTRACT

Purpose: To verify the responses of Evoked Otoacoustic Emissions by transient stimulus and distortion product in individuals with Ménière's Disease. **Methods:** Cross-sectional study with a sample composed of 60 individuals, aged 19 to 75 years, divided into two groups: study group, with 32 individuals with a medical diagnosis of Ménière's disease, without other risks and a control group formed by 28 individuals with cochlear loss without Ménière's disease, age and sex matched to the study group. Eligibility criteria: type A curve, without conductive or mixed loss or suspected retrocochlear alteration. The audiological evaluation consisted of anamnesis, inspection of the external acoustic meatus, pure tone audiometry, logaudiometry, measures of acoustic immittance and transient evoked otoacoustic emissions and distortion product. **Results:** Individuals with Ménière's disease had a higher occurrence of unilateral hearing loss, low pitch tinnitus, vertigo and ear fullness in relation to the control. In these individuals, there was greater incompatibility between the results of OAE and pure tone audiometry: in unilateral hearing loss, alterations in OAE were observed in ears with normal hearing thresholds on the contralateral side, characterizing cochlear dysfunctions. In the ears with cochlear loss, there was the presence of TEOAE and absence of DPOAE, in contrast to the control group, which showed the absence of TEOAE and DPOAE, as expected in cochlear losses of other etiologies. **Conclusion:** The investigation of emissions in Ménière's disease identified cochlear dysfunction in the contralateral ear in unilateral cases and the presence of TOAE with absence of DPOAE in ears with hearing loss, differentiating from cochlear losses of other etiologies.

Keywords: Hearing tests; Ménière's disease; Hearing loss; Vertigo; Tinnitus; Endolymphatic hydrops; Hearing

Trabalho realizado no Setor de Audiologia, Disciplina Distúrbios de Audição, Departamento de Fonoaudiologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

¹Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesses: Não.

Contribuição dos autores: CC participou da idealização do estudo, pesquisa dos periódicos relacionados ao tema, redação do artigo, coleta, análise e interpretação dos dados; LCCL participou da realização dos exames audiológicos e da revisão do artigo; MSLM participou da coleta dos pacientes indicados para a pesquisa e revisão do artigo; MFA participou, na condição de orientadora, da idealização do estudo, análise, interpretação dos dados e redação do artigo.

Financiamento: Nada a declarar.

Autor correspondente: Cristiana Corvaro. E-mail: cristianacorvaros@gmail.com

Recebido: Janeiro 03, 2022; **Aceito:** Agosto 09, 2022

INTRODUÇÃO

A doença de Ménière (DM) foi descrita por Prosper Ménière, em 1861, fisiologista francês, como uma tríade sintomática composta por zumbido, perda auditiva e vertigem em crises paroxísticas. Trata-se de uma das vestibulopatias mais frequentes na população adulta, em especial, acima de 40 anos⁽¹⁾. A incidência varia entre diversos estudos publicados, tais como: 157 por 100.000 no Reino Unido, 46 por 100.000 na Suécia, 7,5 por 100.000 na França e 15 por 100.000 nos Estados Unidos⁽²⁾, ou 34-190 a cada 100 mil⁽³⁾. Não foi possível encontrar na literatura a incidência da doença de Ménière no Brasil, por falta de estudos epidemiológicos na área.

A hidropsia endolinfática é o principal achado histopatológico da doença de Ménière, que se caracteriza pela distensão do espaço endolinfático⁽⁴⁾.

A etiologia da doença de Ménière relaciona-se a processos infecciosos virais ou bacterianos, anomalias do desenvolvimento do osso temporal, fatores genéticos, trauma, otospongiose, dentre outros⁽¹⁾.

O diagnóstico é realizado a partir de critérios clínicos bem definidos. De acordo com os critérios da Academia Americana de Otorrinolaringologia, considera-se doença de Ménière em indivíduos que relataram dois ou mais episódios de vertigem com duração de 20 minutos, perda auditiva constatada em, pelo menos, uma ocasião e presença de zumbido e/ou plenitude auricular⁽³⁾.

A constatação definitiva da alteração fisiopatológica que caracteriza a doença de Ménière só pode ser comprovada por estudo anatomopatológico de ossos temporais, *post mortem*⁽⁵⁾.

Na avaliação audiológica dos indivíduos portadores de doença de Ménière, os procedimentos inicialmente adotados eram audiometria tonal limiar, logaudiometria e medidas de imitância acústica. A eletrococleografia também passou a ser utilizada para identificação da hidropsia e auxílio no diagnóstico⁽⁶⁾. Mais recentemente, as emissões otoacústicas (EOA), definidas como liberação de energia sonora produzida pela cóclea, que se propaga da orelha interna ao meato acústico externo⁽⁷⁾, passaram a ser recomendadas para identificação de alterações cocleares na doença de Ménière⁽⁸⁾.

A pesquisa das emissões tem sido muito útil no topodiagnóstico das perdas auditivas, na identificação das cocleopatias e disfunções cocleares e monitoramento da função coclear, contribuindo para o diagnóstico da doença de Ménière. Existem evidências de que pequenas alterações no funcionamento da cóclea poderiam ser detectadas pelas emissões otoacústicas antes das alterações no audiograma^(9,10).

Nas perdas cocleares, em geral, os resultados da audiometria encontram-se compatíveis aos das emissões otoacústicas. Entretanto, em alguns exames dos indivíduos com diagnóstico de doença de Ménière, atendidos no setor de Audiologia Clínica da instituição onde foi realizada esta pesquisa, observou-se presença de emissões evocadas por estímulo transiente (EOAT) com limiares superiores a 30 dBNA, similarmente ao que ocorre nas alterações retrococleares. Tais achados clínicos despertaram a motivação para o estudo das emissões otoacústicas na doença de Ménière.

Diante do exposto, houve interesse em estudar as respostas das emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente (EOAT) e produto de distorção (EOAPD) em indivíduos portadores da doença de Ménière, hipotetizando-se a existência

de incompatibilidade entre as emissões e a audiometria tonal como típicas dessa doença.

Dessa forma, o estudo teve por objetivo verificar as manifestações sintomáticas, as alterações auditivas e a compatibilidade entre os resultados das emissões otoacústicas evocadas e audiometria tonal limiar em indivíduos com diagnóstico da doença de Ménière.

MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal, com avaliação audiológica de 32 indivíduos com diagnóstico de doença de Ménière, realizado por equipe médica do Departamento de Otorrinolaringologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, comparados a 28 indivíduos com disacusia neurosensorial, sem doença de Ménière, avaliados no setor de Fonoaudiologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição, sob o número 3.733.753. Os indivíduos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Como critério de elegibilidade para formação dos grupos controle e estudo foram excluídos, pelo médico otorrinolaringologista, os indivíduos com perda condutiva mista ou suspeita clínica de alteração retrococlear. O grupo estudo (com doença de Ménière) foi formado por 32 indivíduos, de 19 a 75 anos, sendo 21 (65,6%) do gênero feminino, que apresentaram diagnóstico médico de doença de Ménière e curva do tipo A na imitanciometria. Foram excluídos os indivíduos expostos a ruído ocupacional, com otosclerose, uso de quimioterapia, radioterapia, ou drogas ototóxicas prévias. O grupo controle foi constituído por 28 indivíduos, de 19 a 74 anos, sendo 19 (67,8%) do gênero feminino com diagnóstico médico de perda auditiva de origem coclear de outra etiologia, excluindo-se a presença de doença de Ménière, e curva tipo A na imitanciometria. O grupo controle foi pareado por idade e gênero ao grupo estudo. A média de idade do grupo estudo foi de 53,5 anos e do grupo controle, de 55,8 anos.

Todos os indivíduos foram submetidos a uma avaliação audiológica completa, em cabina acústica, com anamnese, inspeção do meato acústico externo, audiometria tonal limiar (ATL), logaudiometria, medidas de imitância acústica e pesquisa das emissões evocadas por estímulo transiente e produto de distorção. A inspeção do meato acústico externo foi realizada com otoscópio da marca TK, com o objetivo de descartar a presença de corpos estranhos ou a existência de excesso de cerúmen, que poderiam comprometer a realização da avaliação. A audiometria tonal limiar foi realizada com o audiômetro AD-229, da marca Interacoustics, fones TDH-39, devidamente calibrados⁽¹¹⁾. A pesquisa dos limiares auditivos por via aérea (VA) foi realizada nas frequências de 250 Hz a 8000 Hz, com a técnica descendente⁽¹²⁾. A pesquisa dos limiares por via óssea foi realizada quando os limiares por via aérea foram superiores a 25 dBNA, nas frequências de 0,5 a 4 kHz. Os limiares auditivos foram considerados normais quando iguais ou inferiores a 25 dBNA. Limiares superiores a 25 dBNA foram considerados como perda auditiva. O grau da perda auditiva foi classificado de acordo com média das frequências de 500 Hz, 1000 Hz e 2000 Hz⁽¹³⁾.

Para cumprir o critério de inclusão de integridade tímpano-ossicular, as medidas de imitância acústica foram obtidas com o analisador de orelha média da marca Interacoustics, modelo AT 235, com sonda de 226 Hz. As curvas timpanométricas foram

classificadas em A, B, C, Ad e Ar⁽¹⁴⁾. Foram excluídos os que apresentaram alterações de orelha média (curvas tipo B e C). A pesquisa das emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente (EOAT) foi realizada com o equipamento ILOV6, da marca Otodynamics, em cabina acusticamente tratada, conectado a um microcomputador. Como estímulos, foram utilizados cliques não lineares, com pulsos regulares de duração de 80 milissegundos, apresentados em uma série de 260 ciclos por segundo, em janela de 20 ms. Considerou-se presença das EOAT quando houve emissões 3 dB acima do ruído nas bandas de frequências de 1 a 4 kHz, com reprodutibilidade da resposta e estabilidade de sonda superior a 70%⁽¹⁵⁾.

As emissões otoacústicas produto de distorção (EOAPD) foram evocadas por dois tons puros, apresentados simultaneamente, com frequências sonoras muito próximas ($f_1/f_2=1,22$). O componente de resposta considerado foi $2f_1-f_2$, com nível de intensidade do estímulo F1 de 65 dBNPS e F2 55 dBNPS. Na análise das respostas, foi considerada a amplitude e relação sinal/ruído, nas frequências de 1 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz, 6 kHz e 8 kHz. Considerou-se resposta presente quando foi positiva, com relação sinal/ruído igual ou superior a 6 dB e ruído negativo⁽¹⁶⁾. Quando houve ausência em quatro frequências, ou mais, considerou-se EOAPD ausente.

Considerando todas as avaliações realizadas, o diagnóstico final foi definido como: sensibilidade auditiva normal (limiares auditivos inferiores ou iguais a 25 dBNA na audiometria, com presença de emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente e produto de distorção); perda auditiva coclear (limiares auditivos superiores a 25 dBNA, com ausência das emissões otoacústicas nas frequências onde a perda ocorreu) e disfunção coclear (limiares auditivos inferiores ou iguais a 25 dBNA, com emissões otoacústicas ausentes ou parciais). Dessa forma, as perdas auditivas unilaterais puderam ser classificadas como perda coclear com audição normal ou disfunção coclear contralateral.

Considerou-se compatibilidade entre os resultados quando houve ausência de EOAT nas perdas auditivas com limiares superiores a 25 dBNA e ausência de EOAPD nas perdas auditivas com limiares superiores a 40 dBNA.

Na análise estatística, o valor de significância adotado foi igual a 5% ($p \leq 0,05$). Utilizou-se o *software* SPSS Statistics, versão 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA). Foram aplicados o teste U de Mann-Whitney, a análise de variância univariada (ANOVA), o teste de Kruskal-Wallis, o teste de correlação de Spearman, teste de McNemar e teste Exato de Fisher.

RESULTADOS

O grupo estudo foi formado por 32 indivíduos com perda auditiva por doença de Ménière e o grupo controle constituiu-se de 28 indivíduos com perda auditiva por outras etiologias, sem doença de Ménière. A análise estatística (teste U de Mann-Whitney) permitiu verificar que não houve diferença entre os grupos em relação à variável gênero (p valor $>0,999$) e idade (p valor = 0,482).

A distribuição dos grupos de acordo com o lado acometido, tipo de zumbido, presença de vertigem e plenitude auricular é apresentada na Tabela 1. Os resultados demonstraram que o grupo estudo apresentou maior ocorrência de perda unilateral, zumbido de *pitch* grave, presença de vertigem e de plenitude auricular, em comparação ao grupo controle.

Na pesquisa das EOAT e EOAPD, a análise comparativa entre as orelhas direita e esquerda, nas perdas bilaterais, revelou ausência de diferença entre as orelhas, em todas as frequências avaliadas, tanto no grupo controle, como no grupo estudo.

O grau da perda auditiva variou de leve a profundo em ambos os grupos. As perdas de grau leve e moderado foram as de maior ocorrência nos dois grupos: 22,7% de perda de grau leve e 26,4% de grau moderado no grupo com doença de Ménière; 15,1% de perdas de grau leve e 30,2% de grau moderado no grupo controle. Houve 7,5% de perda de grau severo em ambos os grupos. A perda de grau profundo ocorreu em 5,7% do grupo controle e em 3,8% do grupo estudo. Em 39,6% do grupo estudo e 41,5% do grupo controle a perda auditiva ocorreu em frequências isoladas, sem definição do grau da perda. Em relação à configuração audiométrica, houve maior ocorrência de curvas planas em ambos os grupos: 30,2% no grupo com doença de Ménière e 41,5% no grupo controle. As curvas ascendentes ocorreram mais no grupo estudo (30,2%), em relação ao grupo controle (7,6%). A configuração descendente ocorreu mais no grupo controle (39,6%), em relação ao grupo estudo (26,4%). A configuração U invertido apareceu em 9,4% em ambos os grupos e a anacusia, em 3,8% do grupo estudo e 1,9% do grupo controle.

Na audiometria tonal, a ocorrência de limiares auditivos superiores a 25 dBNA obtida em cada frequência pesquisada, comparando-se os grupos, é apresentada na Figura 1. Foram computadas 53 orelhas com perda auditiva em cada grupo: no grupo estudo, 21 indivíduos com perda bilateral (42 orelhas) e 11 com perda unilateral (11 orelhas) e, no grupo controle, 25 perdas bilaterais (50 orelhas) e 3 unilaterais (3 orelhas). Três orelhas

Tabela 1. Comparação dos grupos controle e estudo em relação à orelha acometida, tipo de zumbido e presença de vertigem e plenitude auricular (N=60)

		Grupo				Total		Valor de p
Variável	Categorias	Estudo		Controle				
		n	%	n	%	n	%	
Tipo de perda	Unilateral	11	34,38	3	10,71	14	23,33	0,037*
	Bilateral	21	65,63	25	89,29	46	76,67	
Tipo de zumbido	Grave	28	87,50	15	53,57	43	71,67	0,005*
	Agudo	4	12,50	13	46,43	17	28,33	
Vertigem	Presente	26	81,25	11	39,29	37	61,67	0,001*
	Ausente	6	18,75	17	60,71	23	38,33	
Plenitude auricular	Presente	16	50,00	3	10,71	19	31,67	0,002*
	Ausente	16	50,00	25	89,29	41	68,33	

Teste exato de Fisher; *Valor estatisticamente significativo no nível de 5% ($p \leq 0,05$)

Legenda: n = número de sujeitos; % = percentual

do grupo controle e 11 orelhas do grupo estudo apresentaram limiares auditivos dentro do padrão de normalidade. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos apenas na frequência de 500 Hz, na qual o grupo estudo apresentou maior proporção de orelhas com resultado alterado, em comparação ao grupo controle (p valor = 0,039).

Os resultados da pesquisa das emissões evocadas por estímulo transiente, que abrangeu todas as orelhas com perda auditiva (106 orelhas: 14 unilaterais e 46 bilaterais) aparecem descritos na Tabela 2. Ao comparar os grupos, houve diferença apenas na banda de 4000 Hz. O grupo estudo apresentou menor proporção de orelhas com ausência de EOAT em 4000 Hz, em comparação ao grupo controle.

Os resultados da pesquisa das emissões otoacústicas evocadas produto de distorção, descritos na Tabela 3, não apresentaram diferenças entre os grupos.

Na Tabela 4, podem-se observar os resultados da análise conjunta das EOAT e EOAPD, comparando os grupos. A análise

evidenciou que os indivíduos com doença de Ménière apresentaram maior proporção de orelhas com resultado “EOAT presente, EOAPD ausente”, em comparação ao grupo controle.

Na Tabela 5, que descreve a compatibilidade ou incompatibilidade na comparação entre os resultados da audiometria tonal limiar e emissões otoacústicas, observou-se que os indivíduos com doença de Ménière apresentaram maior ocorrência de incompatibilidade, em comparação aos indivíduos sem a doença.

Os diagnósticos finais estabelecidos em ambos os grupos foram classificados em: perda coclear unilateral com limiares auditivos normais contralateral; perda auditiva coclear unilateral com disfunção contralateral e perda coclear bilateral.

A ocorrência de limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade, perda coclear e disfunções cocleares nos indivíduos com doença de Ménière (grupo estudo) e sem doença de Ménière (grupo controle) é apresentada nas Figuras 2 e 3, sem diferença estatística entre os grupos (p valor = 0,295).

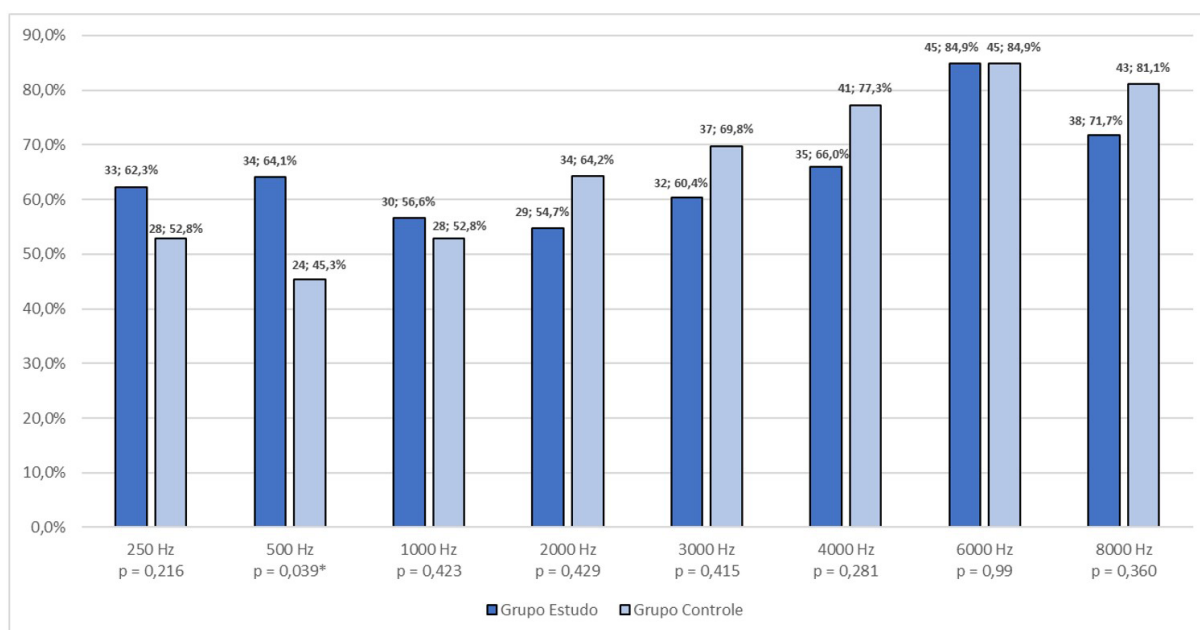


Figura 1. Ocorrência de limiares alterados (superiores a 25 dBNA) nas frequências testadas nos grupos estudo e controle

Legenda: p = valor de p; % = percentual; *Valor de p estatisticamente significativo no nível de 5% ($p \leq 0,05$)

Tabela 2. Comparação dos grupos controle e estudo em relação à ocorrência das emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente nas orelhas com perda auditiva (N=106 orelhas)

EOAT	Categorias	Grupo				Total		Valor de p
		Estudo		Controle		n	%	
		n	%	n	%			
1000 Hz	Presente	28	52,83	24	45,28	52	49,06	0,560
	Ausente	25	47,17	29	54,72	54	50,94	
2000 Hz	Presente	28	52,83	21	39,62	49	46,23	0,242
	Ausente	25	47,17	32	60,38	57	53,77	
3000 Hz	Presente	27	50,94	18	33,96	45	42,45	0,115
	Ausente	26	49,06	35	66,04	61	57,55	
4000 Hz	Presente	25	47,17	13	24,53	38	35,85	0,025*
	Ausente	28	52,83	40	75,47	68	64,15	

Teste exato de Fisher

Legenda: EOAT = emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente; n = 106 orelhas; % = percentual

Tabela 3. Comparação dos grupos em relação à ocorrência das emissões otoacústicas evocadas produto de distorção nas orelhas com perda auditiva (N=106 orelhas)

EOAPD	Categorias	Grupo				Total		Valor de p
		Estudo		Controle				
		n	%	n	%	n	%	
1000 Hz	Presente	12	22,64	18	33,96	30	28,30	0,140
	Ausente	41	77,36	35	66,04	76	71,70	
2000 Hz	Presente	11	20,75	10	18,87	21	19,81	0,500
	Ausente	42	79,25	43	81,13	85	80,19	
3000 Hz	Presente	13	24,53	8	15,09	21	19,81	0,165
	Ausente	40	75,47	45	84,91	85	80,19	
4000 Hz	Presente	7	13,21	6	11,32	13	12,26	0,500
	Ausente	46	86,79	47	88,68	93	87,74	
6000 Hz	Presente	4	7,55	4	7,55	8	7,55	0,642
	Ausente	49	92,45	49	92,45	98	92,45	
8000 Hz	Presente	3	5,66	2	3,77	5	4,72	0,500
	Ausente	50	94,34	51	96,23	101	95,28	

Teste exato de Fisher

Legenda: EOAPD = emissões otoacústicas evocadas produto de distorção; n = 106 orelhas; % = percentual**Tabela 4.** Resultado conjunto de emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente e emissões otoacústicas evocadas produto de distorção considerando orelhas com e sem perda auditiva (N=120 orelhas)

Variável	Categorias	Grupo				Total		Valor de p
		Estudo		Controle				
		n	%	n	%	n	%	
Resultado conjunto	EOAT e EOAPD ausentes	30	46,88 ^a	42	75,00 ^b	72	60,00	0,022*
	EOAT presente, EOAPD ausente	28	43,75 ^a	11	19,64 ^b	39	32,50	
	EOAT e EOAPD presentes	6	9,38 ^a	3	5,36 ^a	9	7,50	

Teste exato de Fisher; *Valor de p estatisticamente significativo no nível de 5% ($p \leq 0,05$). As letras (a) indicam subconjuntos da variável "grupo" cujas proporções das colunas não se diferem significativamente umas das outras no nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$)**Legenda:** EOAT = emissões otoacústicas evocadas por estímulo transiente; EOAPD emissões otoacústicas evocadas produto de distorção; n = 120 orelhas; % = percentual**Tabela 5.** Comparação dos grupos em relação à compatibilidade entre a audiometria tonal limiar e as emissões otoacústicas evocadas por orelha e por indivíduo (N=60)

		Grupo				Total		Valor de p
Compatibilidade	Categorias	Estudo		Controle				
		n	%	n	%	n	%	
OD	Compatível	17	53,13	21	75,00	38	63,33	0,109
	Incompatível	15	46,88	7	25,00	22	36,67	
OE	Compatível	16	50,00	18	64,29	34	56,67	0,350
	Incompatível	16	50,00	10	35,71	26	43,33	
Indivíduo	Compatível	9	28,13	17	60,71	26	43,33	0,018*
	Incompatível	23	71,88	11	39,29	34	56,67	

Teste exato de Fisher; *Valor de p estatisticamente significativo no nível de 5% ($p \leq 0,05$)**Legenda:** OD = orelha direita; OE = orelha esquerda; n = 60; % = percentual

DISCUSSÃO

O estudo teve por objetivo verificar as manifestações sintomatológicas, as alterações auditivas e a compatibilidade entre os resultados das emissões otoacústicas evocadas com a audiometria tonal limiar em indivíduos com diagnóstico da doença de Ménière.

Para verificar se as características observadas nos 32 indivíduos com doença de Ménière diferiam dos indivíduos com perda coclear de outras etiologias, 28 indivíduos com perda auditiva neurosensorial de etiologias diversas e sem suspeita de DM foram incluídos como grupo controle. Vale ressaltar que, nesse grupo, foram incluídos indivíduos com diagnóstico de perdas



Figura 2. Diagnóstico final do grupo estudo
Legenda: % = percentual

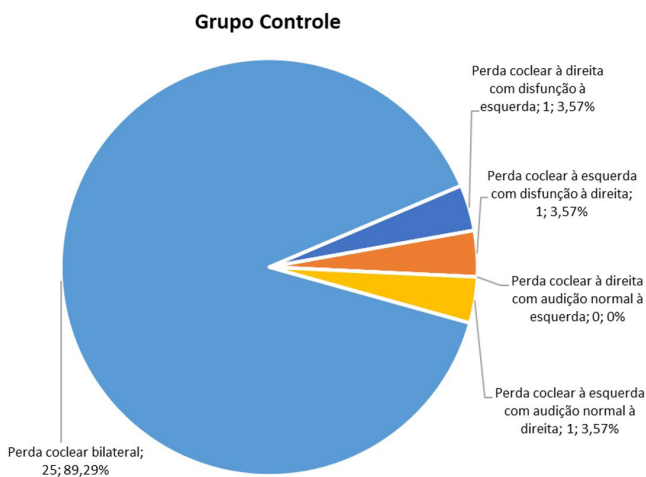


Figura 3. Diagnóstico final do grupo controle
Legenda: % = percentual

cocleares por doenças metabólicas, doenças renais, anemia falciforme, cardiopatia, quimioterapia e exposição a ruído.

A idade dos indivíduos com doença de Ménière variou de 19 a 75 anos, com maior concentração de indivíduos entre 31 e 60 anos. A média de idade foi de 53,5 anos, similar aos estudos da literatura^(1,17). De fato, a doença de Ménière frequentemente se inicia na terceira ou quarta década de vida^(1,3,6). Os grupos estudo e controle foram comparados em relação à idade e gênero e considerados similares, sem diferença estatística. Este fato era esperado, visto que houve pareamento prévio entre os grupos, para evitar viés de amostra.

Houve predomínio de indivíduos com doença de Ménière do gênero feminino (65,6%), similarmente ao obtido em estudos na literatura^(1,3,5,8,17-19). Este fato já havia sido constatado em estudo longitudinal de 169 indivíduos com DM, no qual 57% eram do gênero feminino⁽¹⁸⁾. Em estudo mais recente, 66,5% dos 200 indivíduos com DM também pertenciam ao gênero feminino⁽¹⁷⁾. Outros trabalhos constataram predomínio de mulheres na amostra de indivíduos com DM^(1,2,19). Tais achados apontam para um predomínio de mulheres com doença de Ménière e, de fato, o Comitê de Diagnóstico Multidisciplinar da Doença de Ménière refere a existência de um pequeno predomínio do gênero feminino⁽³⁾.

Ao se comparar os grupos com e sem doença de Ménière, observou-se maior ocorrência de zumbido, vertigem e plenitude auricular no grupo com diagnóstico de doença de Ménière. Realmente, na análise dos sintomas, verificou-se maior ocorrência de vertigem nos indivíduos com DM (81,2%), em relação aos sem DM (39,3%), e maior ocorrência de zumbido de *pitch* grave (87,5%), em relação aos indivíduos com perda neurossensorial de outras etiologias (53,6%). Além disso, a plenitude auricular encontrada em metade dos indivíduos com DM só foi relatada em 10,7% dos indivíduos sem DM.

Tal achado era esperado, visto que, desde a primeira descrição da doença por Prosper Ménière, a tríade sintomática (perda auditiva, zumbido e vertigem) foi referida como característica da doença. De fato, os critérios clínicos para o diagnóstico da doença de Ménière já estão bem definidos e incluem: episódios de vertigem com duração mínima de 20 minutos, perda auditiva neurossensorial em frequências baixas e médias e presença de zumbido e/ou plenitude auricular⁽³⁾. Na literatura consultada, a maioria dos estudos em indivíduos com doença de Ménière apresentou a ocorrência dos sintomas zumbido, vertigem e plenitude auricular^(1,3,5,8,17-19). Além disso, a ocorrência de zumbido de *pitch* grave nos indivíduos com DM também tem sido amplamente descrita na literatura^(1,3,17).

Em relação ao grau da perda, houve perda de grau leve e moderado nos indivíduos com doença de Ménière, igualmente ao encontrado na literatura^(8,17,18). Vale ressaltar que, em 39,6% do grupo estudo e 41,5% do grupo controle, o grau da perda não pôde ser obtido pela média de 500 Hz a 2000 Hz, pois as perdas foram em frequências isoladas, como, por exemplo, apenas nas frequências baixas (250 Hz e 500 Hz). Por certo, as configurações planas e ascendentes foram encontradas em um terço dos casos nos audiogramas da doença de Ménière, similarmente ao descrito na literatura^(3,8,18,20,21).

A comparação da ocorrência de limiares auditivos alterados (superiores a 25 dBNA) entre os grupos revelou maior ocorrência de limiar alterado em 500 Hz no grupo estudo (64,1%), em relação ao grupo controle (45,3%), estatisticamente significativa. Apesar de o grupo controle apresentar limiar elevado em 4000 Hz em 77,3% da amostra, o grupo estudo também apresentou 66% de alteração em 4000 Hz, sem diferença estatística entre os grupos.

Os primeiros estudos de avaliação audiológica em indivíduos com Ménière incluíram audiometria tonal limiar, logaudiometria e imitanciometria⁽²⁰⁾. A eletrococleografia passou a ser incluída na avaliação audiológica por ser efetiva na identificação da hidropsia endolinfática⁽⁶⁾. Mais recentemente, as emissões otoacústicas foram adicionadas à avaliação audiológica dos indivíduos com doença de Ménière^(8,10,21-23). Alguns estudos realizaram EOAT⁽²¹⁾ e outros, EOAPD^(8,10,22-24). Dessa forma, o presente estudo poderia ser considerado pioneiro por comparar as EOAT e EOAPD nos indivíduos com doença de Ménière.

A perda auditiva bilateral apareceu em 65,6% dos indivíduos com DM e em 89,3% do grupo controle. A perda unilateral ocorreu em 34,4% dos indivíduos com DM e em 10,7% do grupo controle, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Portanto, os indivíduos com doença de Ménière apresentaram predomínio de perdas unilaterais, quando comparados a indivíduos com perda auditiva de outras etiologias, achado similar ao encontrado em outros estudos^(3,21,25). A literatura aponta para presença de perdas unilaterais na doença de Ménière; uma pesquisa em 39 indivíduos com média de idade de 42,9 anos encontrou 66,6% de perdas unilaterais, resultado bem superior aos achados do presente estudo⁽¹⁾. Tal discordância poderia estar

associada à média de idade mais avançada dos indivíduos deste estudo (53,5 anos) visto que a literatura refere evolução das perdas unilaterais para bilaterais, no decorrer do tempo⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Estudos têm revelado que as perdas bilaterais se associam ao avanço da doença. Por outro lado, houve elevada ocorrência de perdas bilaterais (65,6%) nos indivíduos com doença de Ménière, igualmente ao reportado na literatura^(1,18).

Nas perdas bilaterais, os resultados das EOAT e EOAPD não diferiram em relação ao lado da orelha e, por essa razão, foram agrupados. As respostas das EOAPD não diferiram entre os grupos. Ao se comparar os resultados das EOAT, houve diferença na banda de 4000 Hz, com mais presença de respostas no grupo estudo. Tal resultado era esperado, visto que a doença de Ménière afeta primeiramente as frequências baixas. De fato, ao se comparar os resultados da audiometria tonal limiar, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, em 500 Hz, semelhante ao obtido na literatura^(8,20). Estudo em animais realizado pela indução de hidropsia em cobaias encontrou perda auditiva em frequências baixas⁽²²⁾. Estudos têm revelado que as perdas em frequências baixas ocorrem no início da doença, evoluindo para perda auditiva de configuração plana no decorrer do tempo⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Esse dado foi comprovado por estudo de monitoramento realizado em 161 indivíduos com doença de Ménière, que identificou curvas ascendentes em 20% dos indivíduos em fase inicial, decrescendo para 12,1% após 13-16 anos⁽¹⁸⁾. Além disso, estudos têm demonstrado que a flutuação da audição também ocorre, principalmente, durante o primeiro ano da doença de Ménière e nas frequências baixas^(3,20,26). De fato, no monitoramento auditivo de 30 indivíduos com doença de Ménière, em avaliações seriadas de EOA e audiometria, constatou-se a presença de flutuação como característica da doença⁽²⁶⁾, dado que não pôde ser confirmado no presente estudo, visto que não foi realizado o monitoramento audiológico dos indivíduos com doença de Ménière.

Na comparação dos resultados das EOA e audiometria tonal, registrou-se, em ambos os grupos, EOAT e EOAPD ausentes, EOAT e EOAPD presentes e EOAT presente com EOAPD ausente. No grupo de indivíduos com DM, houve presença de EOAT com ausência de EOAPD em 43,7%. No grupo controle, a maioria dos casos (75%) apresentou ausência de EOAT e EOAPD, com apenas 19,6% de EOAT presentes e EOAPD ausente. Tal diferença foi significativa entre os grupos, fato que já havia sido descrito na literatura, com ocorrência de EOAT em orelhas com perda auditiva. Em função de as alterações auditivas dos indivíduos portadores de doença de Ménière não envolverem as células ciliadas externas, as EOAT poderiam ser detectadas mesmo em casos de perdas auditivas de grau moderado⁽⁹⁾. Estudo anterior, envolvendo 31 indivíduos com doença de Ménière, já havia descrito presença de EOAT com limiares superiores a 25 dBNA⁽²¹⁾. Da mesma forma, outro estudo identificou que cinco a cada 15 indivíduos com a doença de Ménière e limiares superiores a 40 dB possuíam EOAT⁽¹⁵⁾.

Na comparação em conjunto das EOAT e EOAPD, a presença de EOAT com ausência de EOAPD poderia ser interpretada como uma característica da hidropsia endolinfática na doença de Ménière, visto que nas perdas cocleares de outras etiologias esse achado foi menos frequente. Várias hipóteses são apresentadas para explicar esse achado. Uma delas refere-se aos diferentes mecanismos geradores das EOAT e EOAPD⁽²⁷⁾. Nas EOAT, o mecanismo gerador ocorre por reflexão linear, que evoca respostas das células ciliadas externas em toda a cóclea. Nas EOAPD,

as respostas são geradas pela não linearidade coclear, produtos de distorção em pontos específicos da cóclea (F1, F2 e 2F1-F2). Além disso, o fato de o clique ser de banda larga poderia provocar respostas pela interferência do melhor limiar do audiograma⁽⁹⁾. Outra hipótese seria o fato de as alterações auditivas na hidropsia endolinfática não envolverem as células ciliadas externas (CCEs) e serem atribuídas ao micromecanismo hidrodinâmico e biomecânico da cóclea^(21,23,28).

Apesar das hipóteses discutidas na literatura ainda não estarem totalmente confirmadas, a presença de EOAT em orelhas com perda superior a 30 dBNA em indivíduos com DM está amplamente divulgada, podendo ser uma característica específica da hidropsia endolinfática^(9,15).

Tais resultados, portanto, poderiam ser justificados pela diferença dos mecanismos geradores da EOAT e EOAPD, pelo fato de o clique ser de banda larga e sofrer interferência dos melhores limiares do audiograma e pela possibilidade de a hidropsia não envolver lesão específica de célula ciliada externa, com alteração do mecanismo hidrodinâmico e biomecânico da cóclea^(9,21,23,27,28). De fato, já se discutia a respeito das diferenças na tecnologia das EOAT e EOAPD, indicando que, na EOAPD, ocorre rejeição de todas as frequências, restringindo-se apenas ao 2F1-F2⁽⁷⁾. Em contrapartida, nas EOAT todas as bandas de frequências são registradas, sendo a resposta coclear observada entre a estimulação e a fase do relaxamento, o que é relevante para baixas intensidades⁽⁷⁾. Portanto, as duas técnicas observam a cóclea em diferentes condições. Nas EOAT, o tempo gasto seria considerado muito efetivo para separar o estímulo da resposta que é atrasada (reflexão). Nas EOAPD, a não linearidade seria o principal fator que separa o estímulo da resposta. Além disso, as EOAT deixam de ser registradas com perdas entre 25 e 30 dBNA, enquanto as EOAPD, em perdas entre 35 e 45 dBNA.

Ao comparar os grupos em relação à compatibilidade dos resultados obtidos nos exames, observou-se diferença estatisticamente significativa, sendo que o grupo estudo apresentou maior ocorrência de incompatibilidade (71,9%), em comparação ao grupo controle (39,3%). O fato de o grupo controle também apresentar incompatibilidade poderia ser atribuído à presença de perda auditiva por etiologia metabólica, exposição a ruído e quimioterapia nesse grupo, que também poderia apresentar disfunções cocleares antes da alteração no audiograma.

A EOAT presente em orelhas com perdas auditivas com ausência de produto de distorção parece ser uma característica dos indivíduos com DM e hidropsia endolinfática, confirmando a hipótese inicial deste estudo. Na rotina clínica da disciplina de Audiologia da instituição, esse fato já havia sido observado, o que motivou a realização desta pesquisa.

No presente estudo, a incompatibilidade observada nas orelhas com perda de audição foi a presença de EOAT com perdas superiores a 30 dBNA, o que poderia dar a falsa impressão de um caso retrococlear, mas, ao realizar as EOAPD, houve ausência de resposta, caracterizando a perda como coclear. Daí a importância da realização da pesquisa das EOAT e EOAPD em indivíduos com doença de Ménière.

A outra incompatibilidade encontrada nos casos da DM com perda unilateral foi a ausência de EOAT e EOAPD em orelhas com limiares auditivos dentro da normalidade, caracterizando as disfunções cocleares nas orelhas contralaterais. Tal disfunção poderia indicar a possibilidade de progressão da perda nessa orelha e, portanto, tem importância clínica relevante.

O diagnóstico final foi estabelecido em: perda unilateral com disfunção contralateral, perda unilateral com audição

normal contralateral e perda coclear bilateral. No grupo estudo, seis casos apresentaram perda auditiva com disfunção coclear nas orelhas opostas e cinco casos apresentaram perda coclear unilateral com audição normal contralateral. No grupo controle, houve dois casos de perda unilateral com disfunção contralateral e um caso de perda unilateral com audição normal contralateral. A perda coclear bilateral apareceu em 21 (65%) do grupo estudo e 26 (89%) do grupo controle. Os resultados demonstraram não haver diferença significativa entre os grupos. Tal achado poderia estar relacionado à presença de alterações metabólicas, exposição a ruído e quimioterapia em alguns indivíduos do grupo controle.

Resumindo os achados, comparando o grupo estudo com o grupo controle, pôde-se comprovar que houve predomínio de perdas unilaterais nos indivíduos com DM, maior ocorrência de vertigem, zumbido de *pitch* grave e plenitude auricular. O diagnóstico isolado de cada exame, audiometria tonal, EOAT e EOAPD não diferiram entre os grupos, mas houve a confirmação de incompatibilidade entre os resultados. Indivíduos com DM caracterizaram-se por apresentar, nas orelhas contralaterais, disfunções cocleares com limiares auditivos normais e EOA alteradas. Nas perdas cocleares houve presença de EOAT e ausência de EOAPD. Tais incompatibilidades poderiam ser consideradas como achados característicos da doença de Ménière, que diferem das perdas cocleares por outras etiologias. Por essa razão, a realização das EOAT e EOAPD nos casos de doença de Ménière seria recomendada para um diagnóstico audiológico mais preciso.

Uma limitação do estudo foi a ausência do monitoramento audiológico, que poderia melhor indicar se as orelhas contralaterais que apresentaram alterações da EOA evoluíram para a perda com o decorrer do tempo. Novos estudos poderiam clarear essa questão.

CONCLUSÃO

A pesquisa das emissões na doença de Ménière permitiu identificar disfunção coclear na orelha contralateral nos casos unilaterais e presença de EOAT com ausência de EOAPD nas orelhas com perda auditiva, diferenciando-se das perdas cocleares de outras etiologias.

AGRADECIMENTOS

À professora dra. Marisa Frasson de Azevedo o meu maior agradecimento pelo aprendizado, carinho, apoio, inspiração e paciência. Através dos seus ensinamentos permitiram que eu pudesse concluir este projeto.

Ao professor dr. Mário Sérgio Munhoz, pela oportunidade e apoio na elaboração deste trabalho.

À Isabella, minha filha, que muitas vezes me incentivou com suas palavras gentis, sua paciência, me inspirando nas horas necessárias.

Às minhas amigas que sempre estiveram disponíveis para me auxiliar.

À minha amiga e companheira de estudo Lorena Carvalho Cavalcanti Lagreca, que muito me ensinou e colaborou. O seu incentivo foi muito importante nesta jornada.

À minha família e ao meu companheiro que sempre apontaram a direção correta a seguir.

À minha mãe, que sem ela não teria chegado até aqui.

REFERÊNCIAS

1. Chaves AG, Boari L, Munhoz MS. The outcome of patients with ménière's disease. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73(3):346-50. [http://dx.doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)30078-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1808-8694(15)30078-1). PMID:17684655.
2. Minor LB, Schessel DA, Carey JP. Ménière's disease. *Curr Opin Neurol.* 2004 Feb;17(1):9-16. <http://dx.doi.org/10.1097/00019052-200402000-00004>. PMID:15090872.
3. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, et al. Diagnostic criteria for Ménière's disease. *J Vestib Res.* 2015;25(1):1-7. <http://dx.doi.org/10.3233/VES-150549>. PMID:25882471.
4. Thai-Van H, Bounaix MJ, Fraysse B. Ménière's disease: pathophysiology and treatment. *Drugs.* 2001;61(8):1089-102. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200161080-00005>. PMID:11465871.
5. Boaglio M, Soares LCA, Ibrahim CSMN, Ganança FF, Cruz OLM. Doença de Ménière e vertigem postural. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003 Jan;69(1):69-72. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992003000100012>.
6. Soares LCA, Conegundes LSO, Fukuda C, Munhoz ML. Da eletrococleografia transtimpânica em pacientes com e sem hydrops endolinfático e limiares auditivos iguais ou maiores que 50 decibéis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2003 Jan;69(1):74-82. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992003000100013>.
7. Kemp DT. Otoacoustic emissions in perspective. In: Robinette, MS, Glatke TJ, editores. *Otoacoustic Emissions Clinical Applications*. New York: Thieme; 1997.
8. Aquino AMCM, Massaro CAM, Tiradentes JB, Garzón JCV, Oliveira JAA. Emissões otoacústicas no diagnóstico precoce de lesão coclear na doença de Ménière. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2002 Out;68(5):761-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992002000500025>.
9. Harris FP, Prosbt R. Otoacoustic emissions and audiometric outcomes. In: Robinette, MS, Glatke TJ, editores. *Otoacoustic Emission-Clinical Application*. New York: Thieme; 1997. p. 151-80.
10. Lopes O Fo. *Tratado de Fonoaudiologia*. São Paulo: Roca; 1997.
11. ANSI: American National Standard Institute. *American National Standard specification for audiometers (ANSI 3.6)*. New York: ANSI; 1969.
12. Katz J, Gabbay WL, Gold S, Almeida CC, Gil D, Kalil DM. *Tratado de audiologia clínica*. 4ª ed. São Paulo: Manole; 1999.
13. Silman S, Silverman CA. *Auditory diagnosis: principles and applications* [Internet]. San Diego: Singular Publishing Group; 1997. Basic audiologic testing [citado em 5 Out 2018]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000138&pid=S1809-4864201200030000500021&lng=pt
14. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol.* 1970;92(4):311-24. <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.1970.04310040005002>. PMID:5455571.
15. Glatke TJ, Robinette MS. Transiente evoked otoacoustic emissions In: Robinette, MS, Glatke TJ. *Otoacoustic Emission-Clinical Application*. New York: Thieme; 1997. p. 63-83.
16. Gorga MP, Stover L, Neely ST, Montoya D. The use of cumulative distributions to determine critical values and levels of confidence for

- clinical distortion product otoacoustic emission measurements. *J Acoust Soc Am*. 1996;100(2 Pt 1):968-77. <http://dx.doi.org/10.1121/1.416208>. PMID:8759950.
17. Tootoonchi SJS, Ghiasi S, Shadara P, Samani SM, Fouladi DF. Hearing function after betahistine therapy in patients with Ménière's disease. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(5):500-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.08.021>. PMID:26810620.
 18. Friberg U, Stahle J, Svedberg A. The natural course of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1984;406:72-7. PMID:6591717.
 19. Albero R, Canale A, Cassandro C, Albero A, Sammartano AM, Dagna F. Relationship between hearing threshold at the affected and unaffected ear in unilateral Ménière's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(1):51-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-014-3466-8>. PMID:25552243.
 20. Enander A, Stahle J. Hearing in Ménière's Disease: a study of pure-tone audiograms in 334 patients. *Acta Otolaryngol*. 1967;64(5):543-56. <http://dx.doi.org/10.3109/00016486709139139>. PMID:6083380.
 21. Harris FP, Probst R. Transiently evoked otoacoustic emissions in patients with Ménière's disease. *Acta Otolaryngol*. 1992;112(1):36-44. <http://dx.doi.org/10.3109/00016489209100780>. PMID:1575035.
 22. Horner K, Cazals Y. Distortion products in early stage experimental hydrops in the guinea pig. *Hear Res*. 1989 Dez;43(1):71-9. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-5955\(89\)90060-9](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5955(89)90060-9). PMID:2613568.
 23. Harris FP. Distortion-product otoacoustic emissions in humans with high frequency sensorineural hearing loss. *J Speech Hear Res*. 1990 Set;33(3):594-600. <http://dx.doi.org/10.1044/jshr.3303.594>. PMID:2232776.
 24. Ikino CMY, Bittar RSM, Sato KM, Capella NM. Hidropsia endolinfática experimental sob ação de inibidor do óxido nítrico sintase tipo II: avaliação com emissões otoacústicas e eletrococleografia. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2006 Abr;72(2):151-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992006000200002>.
 25. Hoa M, Friedman RA, Fisher LM, Derebery MJ. Prognostic implications of and audiometric evidence for hearing fluctuation in Ménière's disease. *Laryngoscope*. 2015 Set;125(Supl. 12):S1-12. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.25579>. PMID:26343803.
 26. Liu B, Leng Y, Shi H, Zhou R, Liu J, Zhang W, et al. Modified titration intratympanic gentamicin injection for unilateral intractable Ménière's disease. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2015;35(5):747-51. <http://dx.doi.org/10.1007/s11596-015-1501-7>. PMID:26489633.
 27. Abdala C, Ortmann AJ, Shera CA. Reflection - and distortion -source otoacoustic emissions: evidence for increased irregularity in the human cochlea during Aging. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2018 Out;19(5):493-510. <http://dx.doi.org/10.1007/s10162-018-0680-x>. PMID:29968098.
 28. Yoshida T, Sugimoto S, Teranishi M, Otake H, Yamazaki M, Naganawa S, et al. Imaging of the endolymphatic space in patients with Ménière's disease. *Auris Nasus Larynx*. 2018;45(1):33-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2017.02.002>. PMID:28256285.